

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-136005

(43)Date of publication of application : 13.05.2003

(51)Int.CI.

B05B 17/06
 B05B 5/057
 H02N 13/00
 // B06B 1/06
 B06B 1/08

(21)Application number : 2001-339593

(71)Applicant : INST OF PHYSICAL & CHEMICAL RES
 FYUUENSU:KK

(22)Date of filing : 05.11.2001

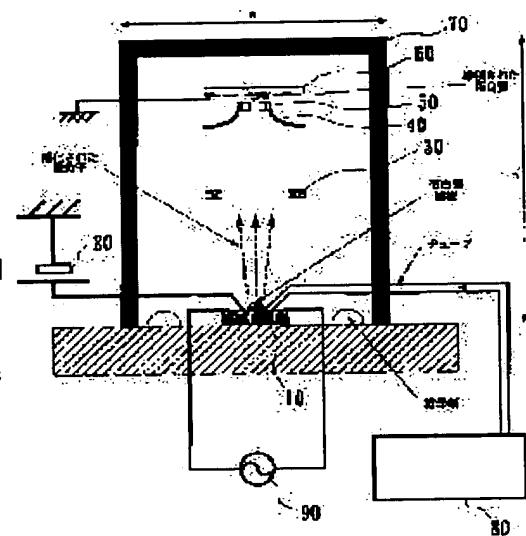
(72)Inventor : YAMAGATA YUTAKA
 HIGUCHI TOSHIRO
 KIN SHUNKAN
 INOUE KOZO

(54) IMMOBILIZING DEVICE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an immobilizing device by which solution of a substrate such as a biopolymer liable to cause denaturation or alteration is immobilized to form a thin film or a spot on a substrate without causing denaturation or alteration.

SOLUTION: A solution containing a sample is vibrated by a vibrator to be atomized as minute particulate substance in the state in which activity of the substance is retained. The solution and/or the atomized particulate substance are charged with a wire on which a high voltage is applied, and the substance is dried while being suspended. The particle substance is deposited on a grounded substrate by electrostatic force, and the substance is immobilized with the activity retained in it.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.10.2004

[Date of sending the examiner's decision of
 rejection][Kind of final disposal of application other than the
 examiner's decision of rejection or application
 converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The fixed equipment characterized by to have an electrification means electrify the vibrator atomized as minute particulate matter, holding the activity and functionality by giving vibration to the solution (or solvent) containing a sample, and said solution (or solvent) and/or the minute particulate matter with which the above was atomized, and the support means which supports the substrate on which the electrified aforementioned minute particulate matter is made to deposit according to electrostatic force.

[Claim 2] The vibrator which gives vibration to the solution (or solvent) with which it is fixed equipment and said fixed equipment contains a sample, It is arranged on this vibrator, have an electrification means to electrify said solution (or solvent), and according to vibration of the solution (or solvent) by said vibrator, and the electrostatic force of the solution (or solvent) charged with said electrification means It is fixed equipment which constitutes so that it may be made to atomize as minute particulate matter charged with the activity and functionality held, and is characterized by what said locking device is equipped with the support means which supports the substrate on which the minute particulate matter which the above electrified further is made to deposit according to electrostatic force for.

[Claim 3] Fixed equipment which the above is atomized and is characterized by having a collection means to collect minute electrified particulate matter according to electrostatic force, and to guide to said substrate in fixed equipment according to claim 1 or 2.

[Claim 4] Fixed equipment characterized by having the means which carries out temperature control of at least one of said vibrator, said substrate, or said solutions (or solvent) to any 1 term of claims 1-3 in the fixed equipment of a publication.

[Claim 5] It is equipment characterized by what it has the equipment with which said electrification means emits a conductive wire, a conductive thin film, a conductive mesh, or the electrified ion at least in fixed equipment given in any 1 term of claims 1-4, and any one ** for.

[Claim 6] Equipment characterized by having a solution supply means to supply said solution (or solvent) by the predetermined flow rate at said vibrator in fixed equipment given in any 1 term of claims 1-5.

[Claim 7] Equipment characterized by what hydrophilization processing or hydrophobing processing is performed for to any 1 term of claims 1-6 in the fixed equipment of a publication to a part of front face [at least] which counters said substrate of said vibrator.

[Claim 8] It is equipment characterized by what said vibrator is thinly equipped [a thing] with a ***** means for said solution (or solvent) in the shape of film in fixed equipment given in any 1 term of claims 1-7.

[Claim 9] Equipment characterized by what it is arranged between said vibrator and said substrates, and has for the particle-size control means which controls the particle size of the aforementioned particulate matter in fixed equipment given in any 1 term of claims 1-8.

[Claim 10] It is equipment characterized by what it has for one or more convergence electrodes with which said collection means is arranged between said vibrator and said substrates in fixed equipment given in any 1 term of claims 3-9.

[Claim 11] It is equipment characterized by what it has for the mask which consists of the insulator or dielectric with which said collection means is arranged between said vibrator and said substrates in fixed equipment given in any 1 term of claims 3-10.

[Claim 12] It is equipment which is equipped with a desiccation means to make any 1 term of claims 1-11 dry said particulate matter in the fixed equipment of a publication, and is characterized by what said desiccation means includes a means to supply dry air at least, the means made reduced pressure or the means made into a vacuum, and the means of any one ** for.

[Claim 13] It is equipment characterized by what a part of front face [at least] where said substrate counters said vibrator in fixed equipment given in any 1 term of claims 1-12 consists of the conductive matter, and the part of this conductive matter is grounded for.

[Claim 14] A part of front face [at least] which consists of the aforementioned conductive matter in fixed equipment according to claim 13 is equipment characterized by what is consisted of the field of a desired pattern.

[Claim 15] It is equipment characterized by what said vibrator is intermittently driven for in fixed equipment given in any 1 term of claims 1-14.

[Claim 16] fixed equipment given in any 1 term of claims 1-15 -- setting -- said vibrator -- an ultrasonic vibrator, electrostatic type vibrator, a piezoelectric transducer, a magnetostrictive vibrator, an electrostrictive vibrator, or electromagnetism -- mold vibrator and the equipment which comes out and is characterized by what is been.

[Claim 17] Setting to fixed equipment according to claim 16, said piezoelectric transducer is a monolayer mold piezoelectric device, a laminating mold piezoelectric device or a single crystal piezoelectric device, and equipment that comes out and is characterized by a certain thing.

[Claim 18] Setting to fixed equipment according to claim 16 or 17, said piezoelectric transducer is resonance mold vibrator, surface-acoustic-waves mold vibrator, longitudinal-oscillation mold vibrator, horizontal-type (slipping) vibrator, the direction oscillatory type vibrator of a path, the thickness direction oscillatory type vibrator or the die-length direction oscillatory type vibrator, and equipment that comes out and is characterized by a certain thing.

[Claim 19] It is equipment characterized by what said surface-acoustic-waves mold vibrator is equipped with one or more blind-like electrodes for in fixed equipment according to claim 18.

[Claim 20] Equipment which supplies said solution (or solvent) to the location which is distant from said blind-like electrode by the predetermined flow rate to said surface-acoustic-waves mold vibrator, and is characterized by what it has a means to make this supplied solution (or solvent) pile up in a predetermined field for in fixed equipment according to claim 19.

[Claim 21] It is equipment characterized by equipping said surface-acoustic-waves mold vibrator with one or more reflectors in fixed equipment given in any 1 term of claims 18-20.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to fixed equipment and its approach.

[0002]

[Description of the Prior Art] In recent years, many thin films to instruments for analysis, such as a biochip and a biosensor, which made a biopolymer, performance polymers, etc. fix are used. Moreover, the thin film of a color and a fine polymer is used for various tip display devices, the optical element, the semiconductor device, etc. Although various equipment and approaches for forming such a thin film conventionally are devised and practical use is presented with them, it is not necessarily suitable for fixing conventional equipment and a conventional approach, with the activity held, such as a biopolymer and a functional polymer, and forming a thin film for the following reasons. For example, a sputtering system, EB resistance heating vacuum evaporationo equipment, a CVD system, etc. are put in practical use for formation of a metal thin film or the thin film of an inorganic compound. However, since these equipments are exposed to the plasma or high temperature under a high vacuum, they are almost impossible for fixing a biopolymer, an organic macromolecule, etc., with activity held, and forming a thin film.

[0003] Electrostatic-coating equipment is the approach of carrying out the spray of the liquid with pressurization air, and making this adhering to a substrate according to electrostatic force, and is used for paint etc. However, by the spray with pressurization air, required [a lot of liquids], since this equipment has much futility, it does not fit membrane formation of a slight quantity of a functional polymer, or a biopolymer. Furthermore, by the spray with pressurization air, since the diameter of a drop is very large, a drop reaches a substrate, without drying. Therefore, the biopolymer which is easy to receive denaturation in the desiccation on a substrate in the desiccation process which attains to long duration starting and such long duration has a possibility of spoiling activity. Therefore, it is difficult to use electrostatic-coating equipment, to fix the matter which is easy to receive such denaturation, with activity held, and to form a thin film.

[0004] Spotting and coating equipment are equipment which applies a liquid on a substrate by the metal chip or the coater which can hold a liquid in the clearance with a minute gap like the needle point of a fountain pen, dries after that, and forms a thin film. This equipment is also difficult for thin film formation of the biopolymer with which the same reason, i.e., the drying time, is easy to spoil activity for a long time for this reason.

[0005] The ink jet method is the approach of forming a thin film by injecting from a nozzle by making into a small drop the solvent which melted the target functional polymer etc., making this adhere to a substrate, and making it dry. However, this approach is also difficult for fixing a functional polymer etc., while the same reason as the above, i.e., the drying time, had held activity for a long time for this reason, and forming a thin film.

[0006] The ESD method is the technique of making deposit a sample by electrospray (electrostatic atomization), and forming a thin film, and is indicated by the international public presentation number WO 98/No. 58745. Formation of a thin film is more possible for this ESD method than the thin film forming method and equipment of the others mentioned above, without being suitable for forming thin films, such as a biopolymer, and spoiling the activity of a biopolymer etc. depending on conditions. However, by this approach, there is a problem that it is impossible to carry out a spray when the electrical conductivity of a solution is high, and the class of thin film which can be formed is restricted (please refer to Analytical Chemistry 73 (2183-2189, 2001)). It is difficult to dissolve especially biopolymers, such as protein, into the buffer solution for usually keeping pH constant, to fix whenever [electrical conductivity] by the ESD method as it is greatly more than with about 1000microS, and to form a spot and the film. Moreover,

although activity will be quickly lost for a short time if protein etc. removes stabilizers, such as a buffer, in the case of such a sample, it is necessary to do a thin film formation activity for a short time, and it is bad. [of working efficiency] Moreover, even if it could form the thin film, there was a problem that the activity will become low. Furthermore, by the ESD method, in order to pass through the hole at the tip of a capillary tube, the sample needed to be dissolved nearly completely into the solution and samples which are hard to dissolve, such as a particle, were not able to be used. Since the ESD method was a method which sprays a particle only by electrostatic force, its atomization rate was very slow and it was slow further again. [of the production rate of a chip] Although the atomiser using various vibrator being developed and being used for various applications on the other hand was known well, these are for spraying and there was no attempt using these vibrator as fixed equipment of the matter.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In order to deposit and fix biopolymers (protein etc.) or a functional polymer, and to form a spot, a thin film, etc. and to maintain the biological activity and functionality, it is necessary to fix on the conditions from which these matter cannot receive denaturation and deterioration easily, and the thin film etc. needed to be made to form, but as mentioned above, with a conventional approach and equipment, it was difficult. Although one of the conditions from which the matter cannot receive denaturation and deterioration easily is making a high speed dry the solution containing a biopolymer etc. extremely, the vapor rate of a liquid is restricted in ordinary temperature, and also although the rate which the liquid which was able to be applied and opened by spreading of a up to [a substrate] etc. dries is called inside of a vacuum, it usually has a limitation. Although one method of speeding up a rate of drying is heating the solution containing the target matter, almost all biopolymers and a functional polymer denaturalize and deteriorate with heating, and have the problem of spoiling biological activity and functionality.

[0008] As technique solidified without denaturing a biopolymer etc., although there is a freeze drying method, it is difficult to maintain the configuration of a thin film in the condition of having frozen according to this technique, and it will usually become fine particles. Furthermore, since electrical conductivity was large in the case of the organic macromolecule in which the matter which needs to dissolve into buffer solutions, such as a biopolymer, and itself have electrical conductivity, electrospray was also difficult, and formation of a thin film was difficult. That is, it was very difficult to form the thin film of the configuration made into the purpose from the matter of the limited amount, and thickness, without losing biological activity and functions, such as a biopolymer and a functional polymer, with a conventional approach and equipment.

[0009] The purpose of this invention solves the problem mentioned above. Therefore, a biopolymer, an organic macromolecule, The matter which is easy to receive denaturation by the heat of mineral matter (for example, protein, a color, performance polymers, etc.) etc., and deterioration A water solution Or it aims at deposition and fixing and forming a thin film, a spot, etc. on a substrate, without denaturalizing or deteriorating the aforementioned matter by atomizing by giving supply, vibration, and electrification to coincidence as inorganic or an organic solvent solution, and carrying out uptake according to electrostatic force. Here, "immobilization" means making a spot, a film, etc. form on a substrate by dryness, being in a stable condition, namely, holding the biological or functional activity from the sample which distributed or dissolved in the solvent.

[0010]

[Means for Solving the Problem] In order to attain the purpose mentioned above, the fixed equipment by this invention a sample (a functional polymer, a biopolymer, and mineral matter -- or) By giving vibration to the solution (or solvent) containing an organic macromolecule etc. The vibrator atomized as minute particulate matter, with the activity and functionality held, and said solution (or solvent) and/ Or it is characterized by having an electrification means to electrify the minute particulate matter with which the above was atomized, and the support means which supports the substrate which is made to deposit the minute particulate matter with which the above was charged according to electrostatic force, and fixes it. Or the vibrator with which, as for the fixed equipment by this invention, said fixed equipment gives vibration to the solution (or solvent) containing a sample, It is arranged on this vibrator, have an electrification means to electrify said solution (or solvent), and according to vibration of the solution (or solvent) by said vibrator, and the electrostatic force of the solution (or solvent) charged with said electrification means It constitutes so that it may be made to atomize as minute particulate matter charged with the activity and functionality held, and said locking device is characterized by what it has the support means which supports the substrate on which the electrified aforementioned minute particulate matter is made to deposit according to

electrostatic force further for. Or if it puts in another way, the fixed equipment by this invention will arrange said electrification means on said vibrator, will contact said solution and said electrification means on said vibrator, and will be characterized by what said electrification means and said vibrator are operated for to coincidence. Having considered as "the solution (or solvent)" here not only in "the solution (namely, water)" which dissolved the sample It is the meaning which makes the case where a sample is dissolved in solvents (for example, an organic solvent or inorganic solvents, such as ethanol etc.) include, and what it presupposed further "A sample is included" is the meaning which makes a thing which made not only that in which the sample was dissolved completely but water, and a solvent distribute a sample include. According to this configuration, a thin film, a spot, etc. which were fixed on the substrate can be formed, without making it denaturalize or deteriorate, with the activity of a sample held. For example, it can be used as membrane formation equipment and a microarray (DNA chip) production machine. Although the solution with high electrical conductivity was not able to be used (when a buffer solution with high electrical conductivity is included etc.), since it atomizes to coincidence by a mechanical vibration and mechanical electrification in this equipment by the especially conventional ESD method, a solution with high electrical conductivity can be used. That is, since it can be used with this equipment even if it does not remove the buffer solution which holds protein in the stable condition when it fixes protein etc., it is not necessary to carry out the working hours of thin film formation for a short time, and there is a merit that the thin film containing a sample with activity high further more is producible. Moreover, although it was not able to be used by the ESD method if a sample was not dissolved completely, where what a sample does not dissolve is distributed with this equipment, it can also be used (since the hole at the tip of a capillary tube is got blocked with a sample), and practicality is high. Compared with the conventional ESD method etc., this configuration atomizes a solution at a high speed very much, and, as a result, can produce a chip further again at high speed. For example, although the processing speed at the time of processing the BSA solution of 5micro g/ml by the conventional ESD method was 1microl./second, it can process the same solution at the high speed of 10microl./second with the fixed equipment using the vibrator whose atomization area by this invention is 5x5mm. Furthermore, although the number of capillaries must be made to increase, and cost becomes high or there were problems, like it takes the time and effort on maintenance (for example, washing cannot carry out a capillary tube easily) by the ESD method in order to make processing speed increase With the fixed equipment by this invention, since processing speed and atomization effectiveness can be made to increase if size of vibrator is only enlarged, there is a remarkable advantage that cost is cheap and tends to carry out maintenance. The description of such this equipment is based on the effectiveness hung down even if the two atomization technique of vibration and electrification multiplies mutually, and has a big advantage to the conventional technique (please refer to drawing 22 -25). Although mentioned later for details, many wave fronts are generated on a solution front face, and from there, a solution is formed as a minute particle of vibration, and flies by it. If electrification is also added to coincidence at this time, this minute particle generation will be further promoted by the repulsive force by static electricity, and will progress promptly according to it. Moreover, the formed minute particle does not adhere mutually according to this static electricity repulsive force, and the minute particle is micrified from the still smaller cluster in it. For such a reason, the synergistic effect of vibration and electrification will become very big compared with the time of applying vibration and an electrical potential difference independently.

[0011] The fixed equipment by this invention is equipped also with a collection means for the above to be atomized, and to collect minute electrified particulate matter according to electrostatic force, and to guide to said substrate. Since according to this configuration the atomized particulate matter is collected efficiently and it can guide to a substrate, the effectiveness of immobilization improves.

[0012] The fixed equipment by this invention is characterized by having said vibrator, said substrate, or the means that carries out temperature control of at least one of said solutions. Or it is characterized by preparing the chamber (case) surrounding the whole fixed equipment as a modification of this, and having the means which carries out temperature control of the ambient atmosphere and component (said vibrator, said substrate, and said solution) of this interior. According to this configuration, since temperature, such as a solution (or solvent), atomized particulate matter, or a deposited sample (for example, thin film), is controllable, a sample for which the activity depends on temperature can also be fixed, holding activity to altitude.

[0013] The fixed equipment by this invention is characterized by what said electrification means is equipped with a conductive wire, a conductive thin film, a conductive mesh or the equipment that emits the electrified ion, and any one ** for at least. According to this configuration, it was atomized, or to a solution or the

particulate matter currently atomized, efficiently, a charge can be given and can be electrified. [0014] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by having a solution supply means to supply said solution (or solvent) to said vibrator by the predetermined flow rate. According to this configuration, the sample which supplied the solution (or solvent) on vibrator by the suitable flow rate with the pump etc., consequently was fixed at the desired atomization rate is producible.

[0015] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what hydrophilization processing or hydrophobing processing is performed for to a part of front face [at least] which counters said substrate of said vibrator. According to this configuration, detailed-izing and equalization of improvement in the condition of atomization, i.e., the particle size of particulate matter, can be attained by the property of the solution (or solvent) to be used responding, and performing hydrophilic processing (or non-dense water treatment) to vibrator or said vibrator, or using the material of a hydrophilic property (or hydrophobicity) for vibrator (or the front face), and raising the wettability to a solution.

[0016] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what said vibrator is equipped [a thing] with a ***** means for said solution (or solvent) in the shape of [thin] film. The condition and effectiveness of atomization of the one where the thickness of the solution on vibrator is thinner are good. Therefore, according to this configuration, a solution is ****(ed) in the shape of [thin] film, and the condition and effectiveness of atomization can be improved. Furthermore, since it can atomize with such small vibration frequency that the thickness of the solution on vibrator is thin, it also becomes power saving.

[0017] Moreover, the fixed equipment by this invention is arranged between said vibrator and said substrates, and is characterized by what it has for the particle-size control means which controls the particle size of the aforementioned particulate matter. The particle size of a sample can have great effect on the property of the thin film produced or a spot. Especially when particle size is too large, by the time a solution is atomized and it reaches on a substrate, a solvent will not have evaporated, and the activity of a sample falls. Thus, although many samples can hold activity to stability in the inside of the solution with which a buffer solution etc. exists, or dryness, in halfway dryness, the activity falls quickly. Therefore, according to this configuration, it can prevent that control the particle size of particulate matter in the size of a request minute enough so that a solvent can evaporate quickly, by the time a sample reaches a substrate, and the activity of a sample falls. Specifically, the mesh which has a hole minute as a particle-size control means is used.

[0018] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what said collection means is equipped with one or more convergence electrodes arranged between said vibrator and said substrates for. According to this configuration, by impressing the same polar electrical potential difference as the polarity of the charge with which particulate matter is charged to a convergence electrode, particulate matter can be repelled electrostatic from a convergence electrode, electrified particulate matter can be efficiently led in the direction of a substrate, and collector efficiency can be made high.

[0019] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what it has for the mask with which said collection means consists of the insulator or dielectric arranged between said vibrator and said substrates. According to this configuration, according to the configuration of a mask, the thin film of a desired pattern etc. is producible. Moreover, if the particulate matter charged namely, charged when the insulator or the dielectric was used for the mask adheres to a mask and the electric charge layer of a certain amount of thickness is formed, new particulate matter will not adhere by electrostatic repulsion between an electric charge layer and the charged-particle-like matter from it or later, but collector efficiency will become high.

[0020] Moreover, the fixed equipment by this invention is equipped with a desiccation means to dry said particulate matter, and said desiccation means is characterized by what a means to supply dry air, the means made reduced pressure or the means made into a vacuum, and the means of any one ** are included for at least. According to this configuration, the atomized particulate matter is dried quickly and a thin film, a spot, etc. which held the activity of a sample to altitude can be produced.

[0021] Moreover, a part of front face [at least] where said substrate counters said vibrator consists of the conductive matter, and the fixed equipment by this invention is characterized by what the part of this conductive matter is grounded for. Furthermore, the fixed equipment as this modification is characterized by what a part of front face [at least] which consists of the aforementioned conductive matter consists of the field of a desired pattern. Since the particulate matter by which the electric charge was carried out with the grounded conductive matter can draw near according to these configurations, a thin film etc. can be formed efficiently. Furthermore, the charge of the charged-particle-like matter deposited with a ground can be

missed. Moreover, if formation, i.e., the conductive matter, is exposed for the front face of the conductive matter by desired patterns (for example, punctate etc.) on a substrate front face, particulate matter can be deposited only on the exposed part concerned, and it will become possible to fix also from a small amount of sample solution. Moreover, since the formed spot has dissociated, the reaction reagent according to individual is dropped according to an individual, and there is a merit of coincidence, being able to inspect quickly about the functionality of the sample to various reaction reagents, respectively.

[0022] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what said vibrator drives intermittently with a predetermined period. According to this configuration, the temperature rise of vibrator can be prevented. Therefore, since it is not necessary to make the sample solution weak to a temperature change into an elevated temperature, a thin film with more high activity etc. is producible.

[0023] moreover, the fixed equipment by this invention -- said vibrator -- an ultrasonic vibrator, electrostatic type vibrator, a piezoelectric transducer, a magnetostrictive vibrator, an electrostrictive vibrator, or electromagnetism -- it comes out and is characterized by mold vibrator and the thing which it is.

[0024] moreover, it comes out and, as for the fixed equipment by this invention, said piezoelectric transducer is characterized by the monolayer mold piezoelectric device, the laminating mold piezoelectric device or the single crystal piezoelectric device, and the thing that it is.

[0025] moreover, it comes out and, as for the fixed equipment by this invention, said piezoelectric transducer is characterized by resonance mold vibrator, surface-acoustic-waves mold vibrator, longitudinal-oscillation mold vibrator, horizontal-type (slipping) vibrator, the direction oscillatory type vibrator of a path, the thickness direction oscillatory type vibrator or the die-length direction oscillatory type vibrator, and the thing that it is.

[0026] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what said surface-acoustic-waves mold vibrator is equipped with one or more blind-like electrodes (IDT) for. By preparing two or more IDT(s), the vibrational state of vibrator can be controlled more finely, the more detailed atomization condition as a result is formed, and atomization effectiveness improves.

[0027] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by what said surface-acoustic-waves mold vibrator is equipped with a blind-like electrode, and it has a means to supply said solution to the location which is a predetermined flow rate and is distant from said blind-like electrode (IDT) to said surface-acoustic-waves mold vibrator, and to make this supplied solution pile up in a predetermined field for. a short circuit of the blind-like electrode of surface-acoustic-waves mold vibrator of each electrode which constitutes a blind produces an elastic wave -- it cannot make -- a sake -- each electrode -- a predetermined pitch -- it is necessary to isolate . Therefore, the need of preventing a solution with high electrical conductivity contacting and connecting with an electrode too hastily is **. Then, the short circuit of an electrode can be prevented now by supplying a solution to the part distant from the electrode enough like [this configuration]. Moreover, in order to make a solution pile up, the mesh as for example, a particle-size control means, the wire as an electrification means, etc. are contacted on vibrator, and are arranged, or it approaches on vibrator and arranges. Thus, if constituted, it is suitable to prevent for a solution to flow from vibrator, and to fall or to flow backwards to the direction of an electrode. Furthermore, since atomization mainly occurs in this field in which it was made to pile up, it is suitable to arrange the mesh as a particle-size control means etc. on this field in which it was made to pile up.

[0028] Moreover, the fixed equipment by this invention is characterized by equipping said surface-acoustic-waves mold vibrator with one or more reflectors. According to this configuration, surface acoustic waves can be used effectively, a more detailed atomization condition is formed, and atomization effectiveness improves.

[0029]

[The mode of implementation of invention] Hereafter, the embodiment of this invention is explained to a detail based on an attached drawing. This invention consists of the chip formation sections vapor-deposited as a chip configuration of various patterns with the charge live part for being charged with static electricity, a mask, etc. in the atomizer head which gives vibrational energy to a solution and is atomized as detailed particulate matter (or liquefied particle) by the precision control solution feed zone and piezoelectric transducer which supply a biopolymer solution and an organic polymer solution, or polymer solutions, such as protein, etc., a surface acoustic element, etc., and a solution and the particulate matter currently atomized.

[0030] Drawing 1 is the conceptual diagram showing an example of the fundamental configuration of the fixed equipment by this invention. drawing -- setting -- 10 -- an atomizer and 20 -- a high-voltage power source and 30 -- for a mask and 60, as for a chamber and 80, a sample electrode holder and 70 are [a

collimator electrode and 40 / fluororesin shielding and 50 / a precision control solution feed zone and 90] RF generators. As shown in drawing, an atomizer 10 consists of vibrator (namely, substrate) which mainly has a flat front face. On the front face of the substrate of this atomizer 10, a protein solution is supplied from the precision control solution feed zone 80. A charge is charged namely, charged with the predetermined electrical potential difference by which this solution was supplied from the high-voltage power source 20 on the substrate. Or electrification can also be performed to particulate matter after being atomized. Moreover, a predetermined RF signal is supplied to the substrate of an atomizer 10 from RF generator 90, and vibrator makes it generate a mechanical vibration with this signal. By generated vibration, a solution is atomized, serves as detailed electrified particulate matter (namely, charged corpuscle), and jumps out into a chamber 70.

[0031] It guides and converges this particulate matter with the collimator electrode 30, the fluororesin shielding 40, and a mask 50, and it deposits on the sample electrode holder 60 (or adhesion), and fixes, and a chip is formed. In order to dry the atomized particulate matter, it is necessary to make the inside of a chamber 70 into low humidity or dryness. In this embodiment, although the desiccating agent has been arranged in a chamber 70 as a desiccation means, the activity of a deposit can be raised by making it low humidity and dryness by various approaches, such as using the circulation system and reduced pressure (or vacuum) equipment which pour in and discharge dry air, and drying the particulate matter atomized more quickly.

[0032] Drawing 2 is the decomposition perspective view showing the components which constitute the fixed equipment by this invention in a detail. That is, it is the three-dimension assembly drawing of the components from atomization to formation of a chip which constitute the fixed equipment by this invention, and the two-dimensional conceptual diagram of drawing 1 shows clearly the part which is not clear by the perspective view, i.e., three-dimension assembly drawing. The thing of various classes can be used as an atomizer 10 in drawing 1 . Although drawing 11 shows the example of an atomizer to a detail from drawing 3 , with the decomposition perspective view of drawing 2 , the atomizer of drawing 6 is used as one example. As shown in drawing, the atomizer 10 consists of electrodes of the monolithic structure 12 (integral-construction object which combined a mesh and a spacer) which has a mesh with two or more holes arranged at intervals of [fixed] the piezo substrate 11 (piezoelectric transducer), a push plate 13, and the radial fin type called IDT14 (blind-like electrode: Inter Digital Transducer). If a predetermined RF signal is supplied to IDT14 from an RF generator, this electrical signal will be changed into an elastic wave, and surface acoustic waves will spread the piezo substrate 11 top. The protein solution supplied on this substrate 11 enters the clearance between a mesh 12 and the piezo substrate 11 by the SAW stream of the surface acoustic wave by IDT14 and the piezo substrate 11, it will be in the condition that a solution maintains fixed thickness, and atomization will become easy. Detailed-sizing and equalization of improvement in the condition of atomization, i.e., the particle size of particulate matter, can be attained by carrying out hydrophilic processing (or lipophilic and non-dense water treatment), and raising the wettability to a solution according to the property of the solution which uses the piezo substrate 11, IDT14, or the front face of a mesh 12. Or the film of a hydrophilic property (hydrophobicity) etc. may be stuck.

[0033] Kurosawa According to a fruit, a paper besides Toshiro Higuchi, and the surface-acoustic-waves sprayer (Surface Acoustic Wave Atomizer (Sensors and Actuators A 50 (1995) 69-74)), by 1mm or more, although the thickness of the solution on a substrate has reported that it is impossible to atomize a solution, it can atomize at least 1mm or more according to conditions. The particle size of the atomized particulate matter may be determined by the size of the hole of a mesh although it is mainly dependent on the condition of vibration. Although the mesh of a hole with a diameter of 10 micrometers was used in the experiment, according to a demand, various deformation is possible and it can control to a desired particle size by adjusting the size of the hole which is a mesh.

[0034] The high-voltage power source 20 of drawing 2 is electrically connected with the mesh of a conductor, or a spacer, and bears the role which charges a charge at a solution and/or the atomized particulate matter. Although the power source of direct-current 5000V was used in the experiment, it is possible to use the electrical potential difference of the large range in fact. However, as for an electrical potential difference, it is desirable to optimize, since the collector efficiency, membranous quality, and the activity of the formed protein chip are affected.

[0035] As shown in drawing 2 , although a collimator electrode can prepare one or more, it provides five collimator electrodes (31, 31, 33, 34, 35) by this example. It is desirable to optimize, since the collector efficiency, membranous quality, and the activity of the formed protein chip are affected with the form, the number, and mutual spacing of a collimator electrode. In this case, it is suitable to make the bore of a

collimator electrode small with steps as are shown in drawing and the installation of a collimator electrode approaches a sample electrode holder so that particulate matter may converge towards a sample electrode holder. When it is this embodiment, in the bore of the collimator electrode 31, 75mm and an electrode 33 attain 70mm, and, as for 80mm and an electrode 32, the electrode 34 is attaining optimization as 65mm. Moreover, it is suitable also for the electrical potential difference supplied to each collimator electrode to set up so that it may become small with steps as the location in which a collimator electrode is installed approaches the sample electrode holder 60 (substrate for sample deposition). for example, this operative condition -- if the high-voltage power source 20 is direct-current 5000V when like, it is shown in drawing -- as -- a circuit -- on the way -- it being alike and preparing suitable resistance -- an electrode 31 -- 4000 -- V and an electrode 32 set up 3000V and an electrode 33 so that 2000V and an electrode 34 may be set to 1000V and an electrode 35 may be set to 500V, and they are attaining optimization.

[0036] The fluororesin shielding 40 of drawing 2 has the role which functions also as a mask and raises collector efficiency. If the particulate matter (electric charge protein) charged namely, charged adheres to the fluororesin shielding 40 and the electric charge layer of a certain amount of thickness is formed, from it or later, new electrification protein will not adhere to the fluororesin shielding 40, but it will convert in the direction of a mask 50 by electrostatic repulsion between an electric charge layer and electric charge protein, and collector efficiency will become high.

[0037] Since [which misses the charge of the deposited electric charge protein] it take namely, grounds, it is suitable for the front face of the sample electrode holder 60 of drawing 2 to give electrical conductivity. For example, it is suitable for the sample electrode holder 60 to use ITO glass, the aluminum covering PET, stainless steel, a single crystal metal, etc. When using the protein chip itself as a simple substance independently, it can be suitable for the front face of the sample electrode holder 60 to apply PVP, EDTA, etc., and the chip which this deposited can be exfoliated easily.

[0038] Drawing 3 A, and 3B and 3C are the top views of the surface acoustic element used as an example of the component of the atomizer of this invention. The surface acoustic element 118 by which the surface acoustic element 117 to which drawing 3 A was equipped with IDT114 on the SAW substrate 111 and its substrate 111 front face, and drawing 3 B also formed the reflector 115 in one side further, and drawing 3 C show the surface acoustic element 119 which also formed the reflector 115 of a pair in both sides further, respectively. As a piezoelectric material of a surface acoustic element, the 128-degree rotation Y cut X propagation LiNbO₃ is used. On the front face of the component by which mirror plane finishing was carried out, line breadth [of 100 micrometers] and pitch 400micrometer and 20 pairs of IDT(s)114 are formed. Although the Rayleigh wave propagation rates on LiNbO₃ are 3960 m/s and wavelength is decided by the pitch of an electrode, since a pitch is 400 micrometers, resonance frequency is 9. It is set to 6MHz. At this example, drive frequency is 9. 6MHz, the burst period of 1Hz, and a duty ratio -- although it is 1%, it can atomize also conditions other than this. by the burst drive of a piezoelectric device, it prevents that the temperature on the front face of a piezoelectric device rises, and can prevent that the activity of the protein in the solution in contact with a component is spoiled -- in other words, a protein chip with high activity can be produced now. As shown in drawing 3 A and 3B, by forming a reflector 115 (one side or both sides), the SAW stream which spreads a substrate top can reflect and return, can supply a SAW stream to the atomization area 116 efficiently, and can raise the effectiveness of atomization. Or several slots (not shown) can be prepared, a solution can be brought together in the slot using capillarity, and the atomization area 116 can also be made to mainly atomize from there.

[0039] Drawing 4 is the perspective view showing the configuration of the atomizer by this invention which formed the wire as an electrification means (or element which constitutes some atomization electrification vibrator). As shown in drawing, an atomizer 210 consists of a SAW substrate 211, IDT214 prepared on the front face of this substrate 211, and a wire 217. Since a solution mainly atomizes and jumps out of the part on the left-hand side of the front face of this substrate 211, suppose that this part is called the atomization area 216. The wire 217 which contacted this atomization area 216 or was connected to the high-voltage power source near and near the is formed. As for a wire 217, it is desirable to establish few [at least] gaps in the front face of a substrate 211 between a wire 217 and a substrate 211, without making it contact. It is because it will become the cause which vibration of a substrate 211 decreases if it is made to contact. By supplying a predetermined electrical potential difference to a wire 217, a charge is charged by a protein solution and/or the atomized minute particulate matter in the atomization area 216, and the charged-particle-like matter is generated. Or it is atomized as minute particulate matter charged by giving vibration and electrification to coincidence.

[0040] Drawing 5 A is the perspective view of the atomizer by this invention equipped with the mesh as the

wire and particle-size control means as an electrification means (or element which constitutes some atomization electrification vibrator), and drawing 5 B is the decomposition perspective view of the component of the atomizer. As shown in drawing, an atomizer 310 consists of the piezo SAW substrate 311, IDT314 prepared on the front face of this substrate 311, a 317 mesh wire 318, and a spacer 319. A mesh 318 is formed between the atomization area 316 of a substrate 311, and a wire 317 as a particle-size control means. The particle size of the particulate matter atomized is uniformly maintainable with this. The particle size of the particulate matter atomized is determined in the size of the hole of a mesh 318. particle-size ***** for which it asks although the mesh of a hole with a diameter of 10 micrometers was used in the experiment -- various deformation is possible. A spacer 319 (aluminum foil was used in this example) is formed between the atomization area 316 on a substrate 311, and a mesh 318. The gap of a mesh 318 and a substrate 311 is uniformly maintainable with this.

[0041] Drawing 6 is the perspective view of the atomizer by this invention which prepared the monolithic structure which made a mesh and a spacer unify. As shown in drawing, an atomizer 410 consists of the monolithic structures 420 which achieve the duty of the piezo SAW substrate 411, IDT414 prepared on the front face of this substrate 411, the mesh prepared on the atomization area 416 of the front face of this substrate 411, and a spacer. RF generator 490 is connected to IDT414, and a predetermined RF signal is supplied to it for a drive. The monolithic structures 420 are the components which made a spacer and a mesh unify, and after manufacturing with exposure and the plating technique of SU-8, they overly adjust surface granularity and the thickness of a gap by detailed machining. In the case of this example, the monolithic structure 420 consists of a conductor and is connected to the high-voltage power source (not shown). That is, the monolithic structure 420 functions as an electrification means, and when a solution or the atomized particulate matter contacts this structure, or when passing the mesh of this structure, it is charged. Therefore, a wire which was mentioned above becomes unnecessary. Furthermore, a push plate 422 is formed on the monolithic structure 420.

[0042] Drawing 7 is the perspective view of the atomizer by this invention which used the two-dimensional surface acoustic element. As shown in drawing, four IDT(s) 541, 542, 543, and 544 are formed on a substrate 511 so that the atomization area 516 located at the core of the front face of the SAW substrate 511 may be surrounded to an atomizer 510 (surface acoustic element). It is so possible that the thickness of a solution is thin in the atomizer using surface acoustic waves with small power. therefore, in the case of this example, SAW spread along with the X-axis which connects IDT of this pair by IDT 541 and 543 of the pair which counters generates -- having -- this SAW -- mainly -- a solution -- ***** -- it functions like. Thus, by making it constitute, thickness of a solution can be made thin, the effectiveness of atomization can be raised, or particle size of the particulate matter atomized can be made detailed now. SAW which spreads the X-axis which connects IDT 541 and 542 of the pair which the remainder counters is mainly used for atomization. Although a RF signal is supplied according to an individual at these IDT(s), according to the purpose, it can be set as a desired frequency and a desired electrical potential difference according to an individual. The metal vacuum evaporationo film 521 is formed on the atomization area 516, this film 521 is connected with the high-voltage power source 520, a predetermined electrical potential difference is impressed, and a solution (or particulate matter with which it was atomized near the metal vacuum evaporationo film) is charged.

[0043] Drawing 8 is the perspective view of the modification of the atomizer by this invention shown in drawing 7 . Four IDT(s) 641, 642, 643, and 644 are formed on a component 611 so that the atomization area 616 located at the core of the front face of the SAW substrate 611 may be surrounded to an atomizer 610 like drawing 7 . Furthermore, a slider 650 is formed and a SAW linear motor is made to form on the atomization area 616. A SAW linear motor makes SAW spread along with the X-axis by supplying a RF signal to IDT641 (or IDT643) generate, and a slider 650 moves on the X-axis according to the frictional force of this SAW and slider 650. Supply of a signal is suspended, and if a signal is supplied to another IDT643 (or IDT641) and the sense of SAW is changed, a slider 650 will move to an opposite direction. By this both-way actuation, a solution can be lengthened, and thickness of a solution can be made thin, the effectiveness of atomization can be raised, or particle size of the particulate matter atomized can be made detailed now. Under the present circumstances, in order to acquire sufficient frictional force, it is desirable to give the suitable precompression to the direction of a substrate to a slider 650.

[0044] Drawing 9 is the decomposition perspective view of the atomizer by this invention which used the piezoelectric device of a longitudinal-oscillation mold. As shown in drawing, an atomizer 710 consists of the monolithic structure 720 which achieves the duty of the piezo piezo-electricity substrate 711, the plate 712 prepared on the front face of this substrate 711, the mesh prepared on the front face of this plate 712,

and a spacer, and a push plate 722. If a power source 791 is connected to the piezo piezo-electricity substrate 711 and a predetermined electrical signal is supplied, a mechanical vibration, i.e., vertical motion, will arise. The produced vertical motion has structure out of which the particulate matter atomized from a mesh comes by transmitting to the solution on a plate 712 through a plate 712.

[0045] Drawing 10 is the decomposition perspective view of the atomizer by this invention which prepared the Peltier device. As shown in drawing, a heat sink 426 is formed under Peltier device 425 and this Peltier device 425 in the bottom of the SAW substrate 411 of the atomizer 410 shown in drawing 6 B. For example, although it is necessary to control temperature since it depends for the activity on temperature when protein is included in a solution, the temperature of the solution on a substrate can be adjusted by equipping a substrate 411 with Peltier device 425. Moreover, cooling effectiveness can be raised by emitting heat with a heat sink 426. In addition, all the atomizers mentioned above can be equipped with this Peltier device 425, and since both cooling and heating can do Peltier device 425, the exact temperature control of it becomes possible.

[0046] Drawing 11 is the perspective view of the atomizer by this invention which prepared the reflector. As shown in drawing, a reflector 415 is formed on the front face of the SAW substrate 411 of the atomizer 410 shown in drawing 6 B. Thus, if it equips with a reflector 415, surface acoustic waves can be efficiently told to the reflective area 416, therefore vibration can be made more powerful. Therefore, finally, it can atomize by the low battery more, and the effectiveness of atomization of a solution can be improved. In addition, this reflector is usable to the atomizer using all the surface acoustic elements mentioned above.

[0047] Drawing 12 is the sectional view of an example of the atomizer by this invention. As shown in drawing, an atomizer 810 consists of containers 822 which unified the tube and the mesh which was prepared on the SAW substrate 811, IDT814 prepared on the front face of this substrate 811, and the front face of this substrate 811. The solution containing a predetermined sample is supplied to the clearance between a substrate 811 and a container 822 through a tube from the pump (not shown) as a solution supply means. The solution on a substrate 811 is carried by the SAW stream spread from the right to the left on a substrate front face in the atomization area 816 in the direction of the right. And the particulate matter which the carried solution was atomized in the atomization area 816 (namely, just under a mesh), and passed a mesh and was atomized by the upper part jumps out. In a mesh, the high-voltage power source 820 is connected, and a solution or the atomized particulate matter is charged, when passing a mesh. According to this configuration, a solution is controllable by the pump to a desired flow rate. Moreover, a solution is controllable also by the strength (namely, control of driver voltage) of a SAW stream to a desired flow rate.

[0048] Drawing 13 is the sectional view of the modification of the atomizer by this invention. As shown in drawing, an atomizer 910 consists of a SAW substrate 911, IDT914 prepared on the front face of this substrate 911, and a container 924 which unified the mesh prepared on the front face of this substrate 911. A solution is supplied to a container 924 at a suitable rate using an automatic sampler 926. thus, various solutions can be made to atomize automatically by the predetermined flow rate or one solution -- with a sequential change by using an automatic sampler 926 now Also in this example, the high-voltage power source 920 is connected to a mesh, and it is charged when a solution or the atomized particulate matter passes a mesh.

[0049] Drawing 14 is an example of the atomizer without a mesh by this invention. As shown in drawing, an atomizer 1010 consists of a SAW substrate 1011, IDT1014 prepared on the front face of this substrate 1011, and a container 1025 prepared on the front face of this substrate 1011. As shown in drawing, a solution is supplied to a container 1025 from an automatic sampler 1026. Furthermore, a predetermined electrical potential difference is impressed to a solution through lead wire from the high-voltage power source 1020, and a solution is charged. In the case of this example, since the gap of a container 1025 and the SAW substrate 1011 is sufficiently small, a solution can be atomized by vibration by SAW propagation in the atomization area 1016 and its near.

[0050] Drawing 15 is the decomposition perspective view showing an example of the support gestalt of a SAW substrate and a mesh. As shown in drawing, the atomizer 410 shown by drawing 6 A is set on a base plate 428. By fixing the push plate 422 in the top section of an atomizer 410 to a base plate 428 with a screw 427, an atomizer 410 is fixed on a base plate 428. In this case, since energy will be absorbed if adhesives are used for the front face of a SAW substrate, it is not suitable. Therefore, it is suitable to use the approach of carrying out support immobilization mechanically like this example. Various approaches besides this example are possible.

[0051] Drawing 16 is the block diagram showing an example of the RF generator (RF power source) used with the solid state equipment by this invention. As shown in drawing, RF generator 90 consists of the

oscillator 1091 for the Maine frequencies, the oscillator 1092 for an intermittent drive, AND circuit 1093, pre amplifier 1094, a main amplifier 1095, and an impedance-matching circuit 1096. It is AND circuit 1093, and the signal from the oscillator 1091 for the Maine frequencies and the signal from the oscillator 1092 for an intermittent drive of a predetermined Duty ratio are carried out, and an atomizer 10 is supplied via pre amplifier 1094, a main amplifier 1095, and the impedance-matching circuit 1096. With the supplied RF signal, the SAW substrate of an atomizer 10 drives and vibration occurs.

[0052] Drawing 17 is a wave-like example of the burst driver voltage supplied to the trembler by this invention. As shown in drawing, the oscillator 1092 for an intermittent drive generates the burst driver voltage signal of a desired Duty ratio. Like this example, it is suitable for a Duty ratio to set up to about 5 - 10%. Thus, if the intermittent drive of the SAW substrate is carried out, a suitable vibration can be generated suppressing the temperature rise of a SAW substrate, and a solution can be made to atomize.

[0053] Drawing 18 is the scanning electron microscope (SEM) photograph of the mesh used with the fixed equipment by this invention. Manufacturing a mesh by micro-machining, the bore of the hole is 10 micrometers. This mesh functions as a particle-size control means. In this example, although a 10-micrometer mesh was used, various mesh can be used according to a desired particle size.

[0054] Drawing 19 is the scanning electron microscope photograph of the micro structure of the protein (BSA) chip produced with the fixed equipment by this invention. Drawing 19 A is the electron microscope photograph of a low scale factor, and drawing 19 B is the electron microscope photograph of a high scale factor. Although particle size is 0.2 to 1 micrometer as shown in drawing, the chip which consists of the particle of a desired particle size is producible by changing the condition (namely, driver voltage) of vibration of an atomizer.

[0055] Drawing 20 is a certification photograph in which the activity of the chip produced with the fixed equipment by this invention is shown. Drawing 20 A is the photograph taken with lighting ordinary for reference, and drawing 20 B is the photograph taken as erased lighting and the luminescence situation understood. The chip which atomized 40micro (0.25microg/mul) of luciferase solutions 1, and was fixed with the fixed equipment by this invention was produced, the chip was melted with the reaction solution (luciferin solution), and the luminescence condition was observed. As shown in drawing, the tube into which the solution which melted the chip produced with the fixed equipment by this invention was put is reflected in the part at the upper left of drawing. Although other two tubes are the things for a comparison, an upper right part is the tube into which only the reaction solution (luciferin solution) was put. A lower part is the tube into which what passed for 1 hour was put, after melting the solution which melted the chip produced with the fixed equipment by this invention with a reaction solution (luciferin solution). As shown in drawing 20 B, by the tube of an upper left part, luciferase (photogenic ferment) reacted with luciferin (luminescence substrate), and the bioluminescence produced as a result was observed. That is, the process by this invention shows that the functional activity of luciferase is maintainable. Moreover, it was observed that the tube of the upper right for reference is not emitting light at all. In addition, although the solution of a lower tube was a thing after 1-hour progress of the solution put into the tube of the upper left section, the weak bioluminescence was observed also in this condition. Therefore, the process by this invention shows that the functional activity of luciferase is maintained by "altitude." In addition, the luciferase used by this example has very low constancy, and when a buffer is removed, it is matter which loses living thing-activity immediately, and it cannot produce a chip by the conventional ESD method. Thus, even if it is the matter with such low stability, since it can atomize and fix under buffer existence, the effectiveness is large according to the fixed equipment by this invention.

[0056] Drawing 21 is a photograph in which the activity of anti-mouse IgG of the chip produced with the fixed equipment by this invention is shown. That is, after atomizing and constructing a bridge for Anti-mouse IgG, fixing and forming a chip, it is the photograph which was made to react and measured whenever [fluorescence]. As shown in drawing, on the whole, luminescence by fluorescence (part which looks white with a photograph) can be grasped on a chip. Thus, the fixed equipment by this invention is used and the chip holding the activity of Anti-mouse IgG can be formed.

[0057] The atomization phenomenon by vibration and electric-field impression which are used with the fixed equipment by this invention here is explained to a detail. First, only "vibration" explains the atomization phenomenon by the start as a conventional technique. Drawing 22 A and 22B are the mimetic diagrams seen from the cross section explaining the atomization phenomenon only by vibration. Although drawing 22 A is a mimetic diagram at the time of exciting a weak vibration, as shown in drawing, if it is in the condition that the liquid exists on the substrates 1200, such as a piezoelectric transducer, and a weak vibration is excited to a substrate 1200, vibration will be transmitted to a liquid and a small wave will occur

on the surface of a liquid. However, when vibration is not sufficiently strong, it is that the front face of a liquid is only small choppy, and atomization does not take place. However, although drawing 22 B is a mimetic diagram at the time of exciting a strong vibration, if a sufficiently strong vibration is given as shown in drawing, a very big wave will occur on the surface of a liquid. If the motion velocity near the front face of the liquid at this time is large enough, swing OFF will jump out of the restraint according to surface tension in some liquids in the air as a drop. In addition, although vibration is displayed like surface acoustic waves (SAW) all over drawing, it is thought that the same interpretation is realized also in the oscillation mode which is [transverse oscillation / a progressive wave a bending wave, longitudinal oscillation,] different.

[0058] Next, the atomization phenomenon (electrospray) which depends only "electric field" is explained. Drawing 23 A and 23B are the mimetic diagrams seen from the cross section explaining the atomization phenomenon only by electric-field impression. Although drawing 23 A is a mimetic diagram at the time of impressing weak electric field in the condition that the liquid exists on a substrate 1300, and the front face of a liquid is charged in this case, since it is not completely isotropic, the location which a charge concentrates locally generates the front face of a liquid. Thus, the reinforcement of electric field comes out enough, and a liquid is not atomized when there is nothing (namely, weak electric field). On the other hand, if electric field strong enough are given as shown in drawing although drawing 23 B is a mimetic diagram at the time of impressing strong electric field in the condition that the liquid exists on a substrate 1300, the charge concentrated locally will become still stronger and a drop will jump out from constraint of surface tension of swing OFF in the direction of electric field to the air as a drop according to the electrostatic force which a charge receives from electric field. However, the amounts of atomization in this case are very few, and it is difficult to fix using this atomization particle. In addition, in order to electrify a liquid, this is not illustrated although the measure of using a conductive ingredient for a substrate, inserting an electrode into a liquid, the electrode for generating electric field, etc. are the objects for ** above the drawing.

[0059] The atomization phenomenon by the compound effectiveness of "electric-field impression" and "vibration" is explained to the last. Drawing 24 is the mimetic diagram seen from the cross section explaining the atomization phenomenon by the compound effectiveness of electric-field impression and vibration. Adding vibration to a substrate 1400, as shown in drawing, if electric field are impressed, the phenomenon which a charge concentrates near [top-most-vertices 1420] the wave generated by vibration positively will occur. This is based on the physical principle that a charge focuses on the part where radius of curvature is small. As this result, a liquid becomes possible [jumping out as **** 1430 (minus also being electrified although plus is electrified by a diagram) easily charged from the front face of a liquid] according to the synergism of the "kinetic energy" obtained by vibration, and the "electrostatic force" which a charge receives from electric field. In the atomization phenomenon which depends only the "electric field" mentioned above, since local charge concentration cannot take place easily that distribution of a charge tends to take place when the conductivity of a liquid is very high, it is difficult to carry out electrospray in practice. On the other hand, by the approach by the compound effectiveness, in order that a charge may focus near [top-most-vertices 1420] the wave excited by vibration, since the effectiveness of electric-field concentration also produces a liquid with high conductivity, it becomes possible to produce atomization. Moreover, it is possible to produce atomization, even if it is "weak electric field" and "a weak vibration." Furthermore, the more it strengthens "electric field" and/or "vibration", a atomization rate and atomization effectiveness become high and, the more particle size of atomized **** is also made detailed. Moreover, in atomization by the compound effectiveness, since the drop 1430 is charged, the effectiveness which a drop is divided according to the electric repulsive force in a drop 1430, and is made detailed is expectable [in the atomization which depends only the "mechanical oscillation" mentioned above, after a drop jumps out in the air, it will fly only with the kinetic energy of a drop, but]. Furthermore, it also becomes possible to carry out uptake to the point of wishing a drop 1430 using electric field. As mentioned above, it becomes possible by enforcing the technique of giving the mechanical oscillation by a piezoelectric transducer etc. to a liquid, and the technique of giving electric field to coincidence to atomize efficiently also under more difficult conditions in the synergistic effect.

[0060] Drawing 25 A is the mimetic diagram seen from the cross section explaining the principle of the atomizer in the fixed equipment by this invention, and drawing 25 B is the perspective illustration of this. That is, it is a mimetic diagram explaining the fixed equipment using the atomization phenomenon by the compound effectiveness of "vibration" and "electric-field impression" which were mentioned above. As shown in drawing, an atomizer consists of vibrator 1500 and a wire 1510 as an electrification means established on it. Predetermined driver voltage is supplied to this vibrator, and surface acoustic waves SAW

are produced. If a protein solution is supplied on this vibrator, in response to SAW from vibrator, as shown in drawing, a wave will produce this solution, and the countless wave front 1520 will be formed continuously. That is, a height like a capillary tube point is innumerable formed in a solution front face of vibration. On the other hand, a wire 1510 is connected to a high voltage power supply (not shown), and the high voltage is impressed to a solution. The charge produced by this impression will be concentrated on the wave front (height) 1520 of the solution produced by vibration. and ** et al. -- ** -- the solution which the charge concentrated jumps out of the wave front section 1520 electrostatic up as detailed electrified particulate matter 1530. While this detailed electrified particulate matter 1530 that jumped out flies toward the grounded substrate 1550 for sample immobilization, a solvent and water are evaporated and particle size decreases. Moreover, particulate matter 1530 may be divided by electrostatic repulsion of the interior to still smaller particulate matter 1530. And the field which counters the vibrator 1500 of the substrate 1250 for sample immobilization is fixed as a spot 1540 by dryness. thus, this invention be choppy in the solution on a vibrator substrate with vibration -- it is a thing of making it atomize electrostatic as detailed particulate matter which was made to form a countless height, was made to concentrate a charge on the formed countless height by high-voltage impression to this, simultaneously a solution, and was charged in the solution by this. In addition, on vibrator, the atomization only by vibration and atomization only by electric-field impression may be generated in coincidence besides atomization by electrostatic force.

[Translation done.]

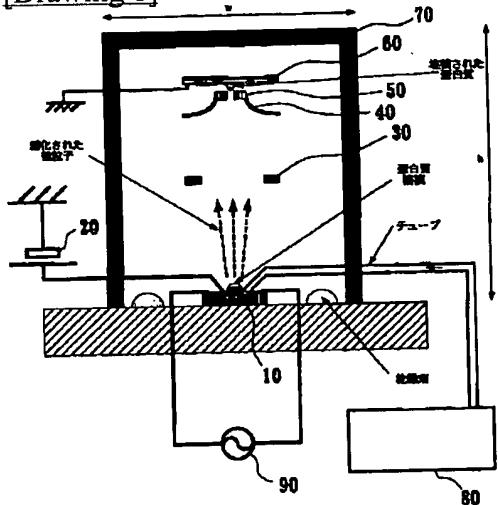
* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

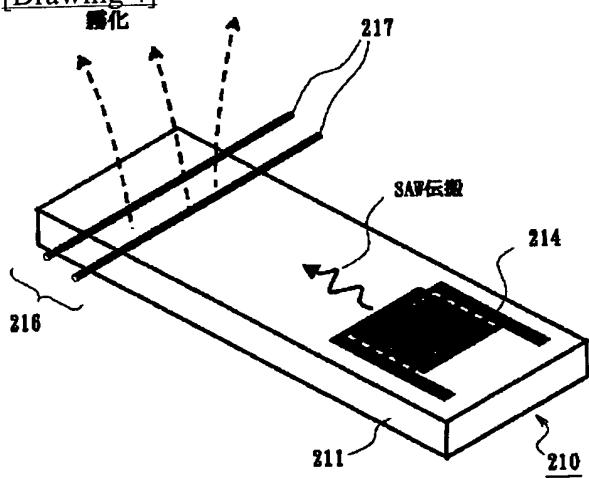
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

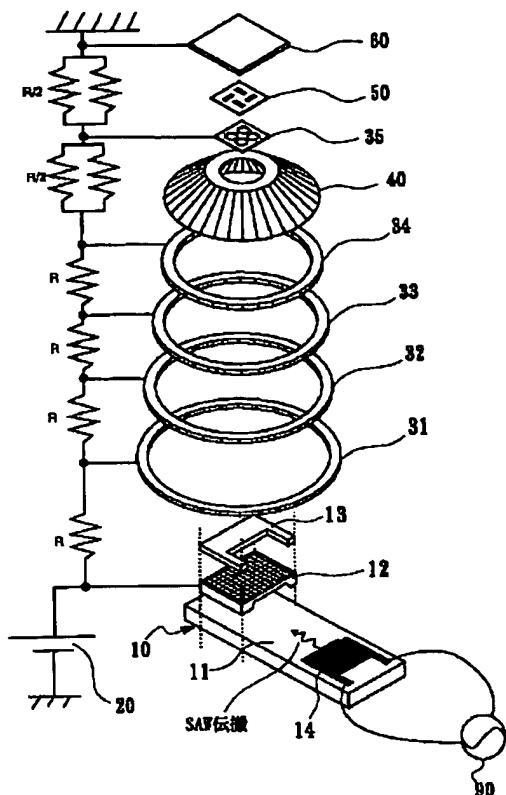
[Drawing 1]



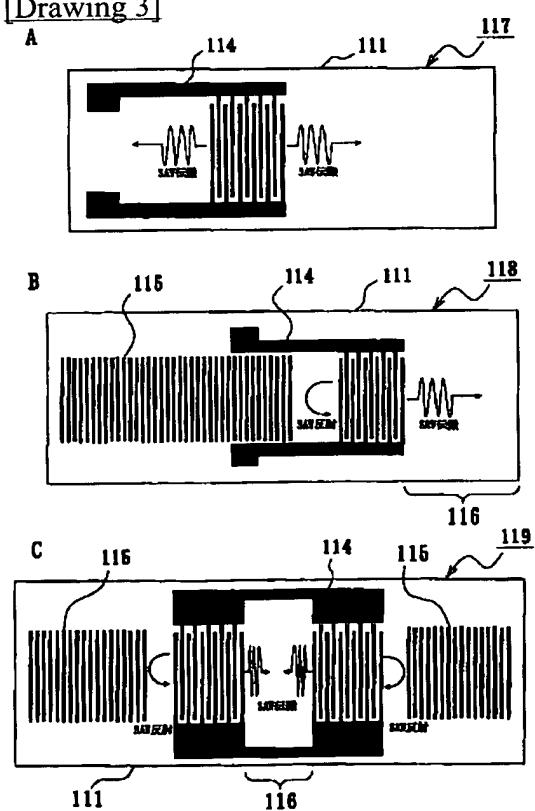
[Drawing 4]



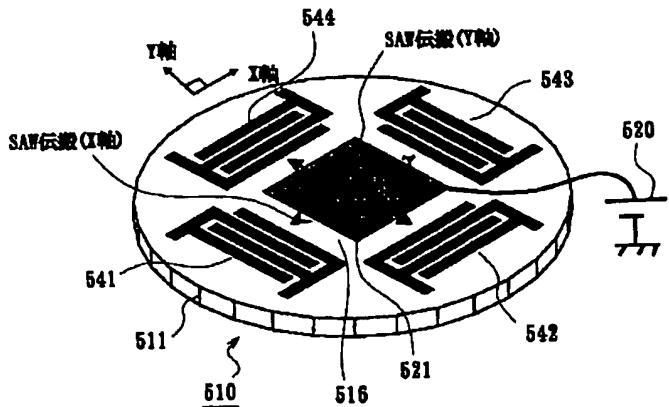
[Drawing 2]



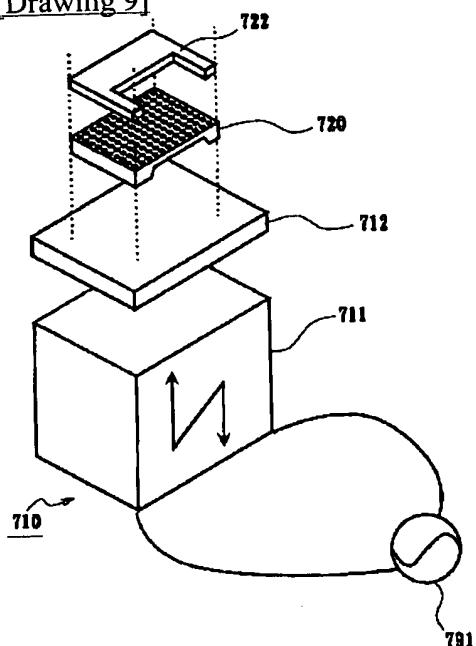
[Drawing 3]



[Drawing 7]

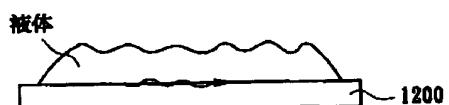


[Drawing 9]

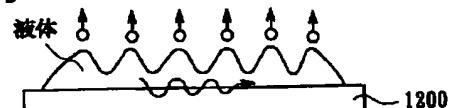


[Drawing 22]

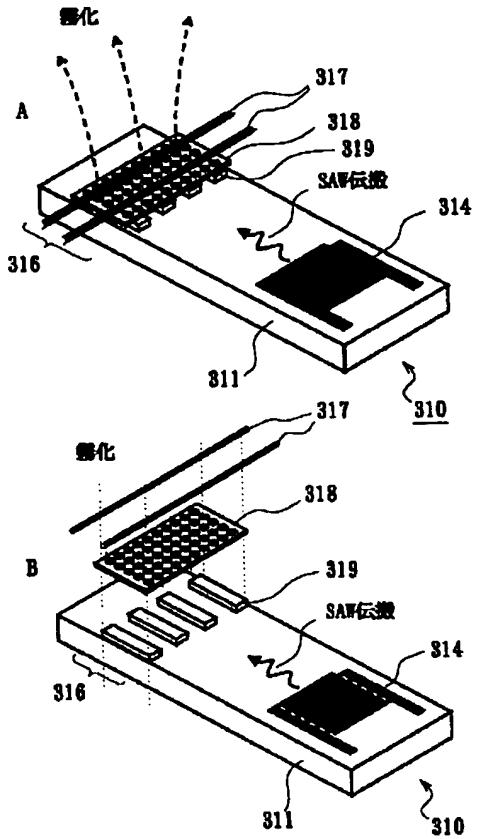
A



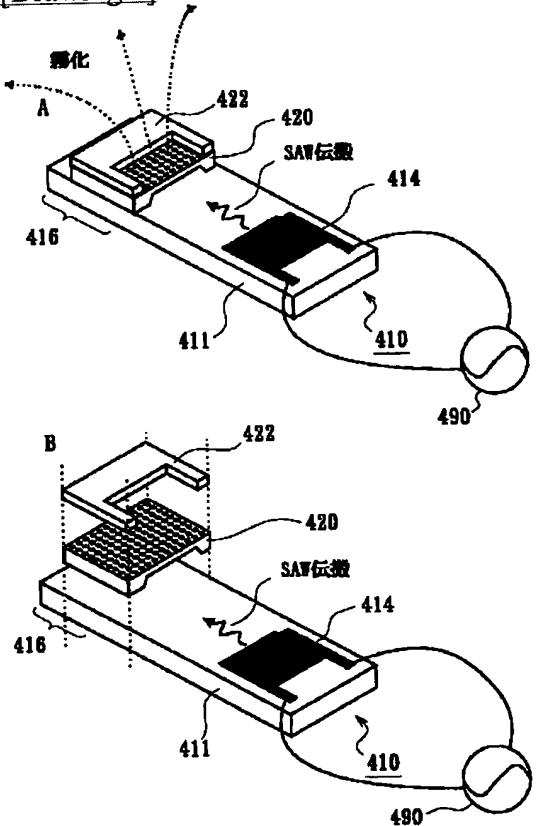
B



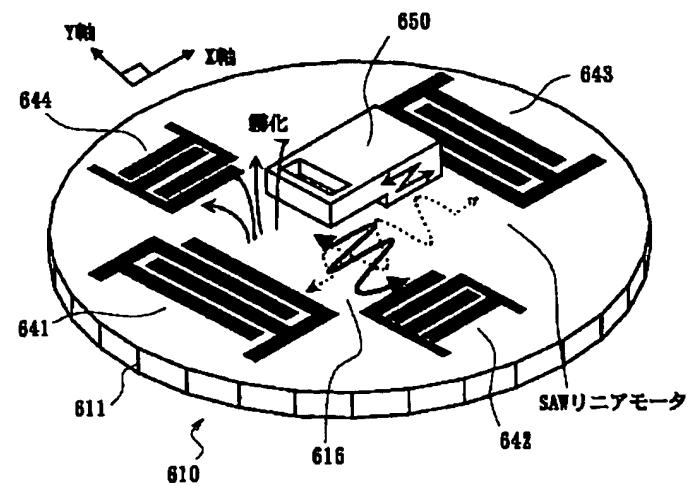
[Drawing 5]



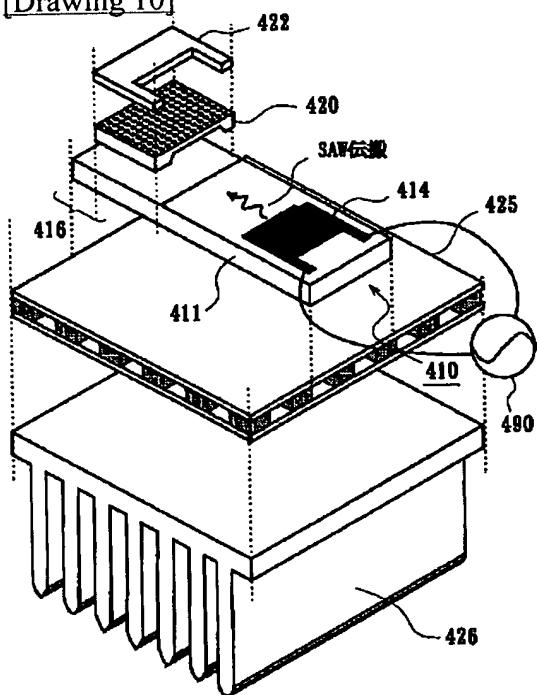
[Drawing 6]



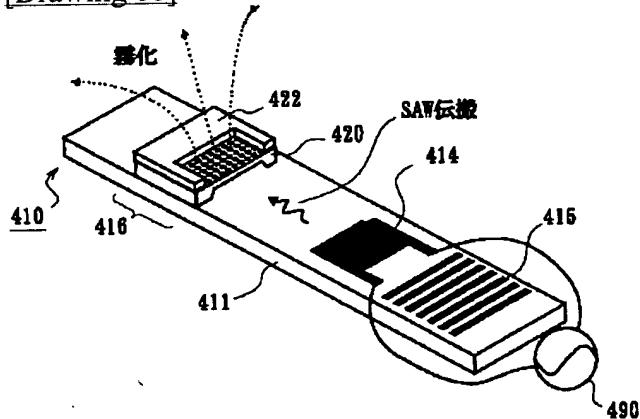
[Drawing 8]



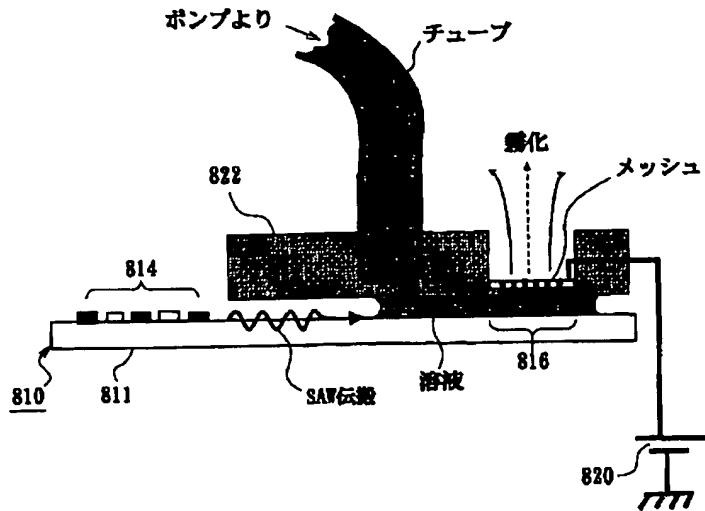
[Drawing 10]



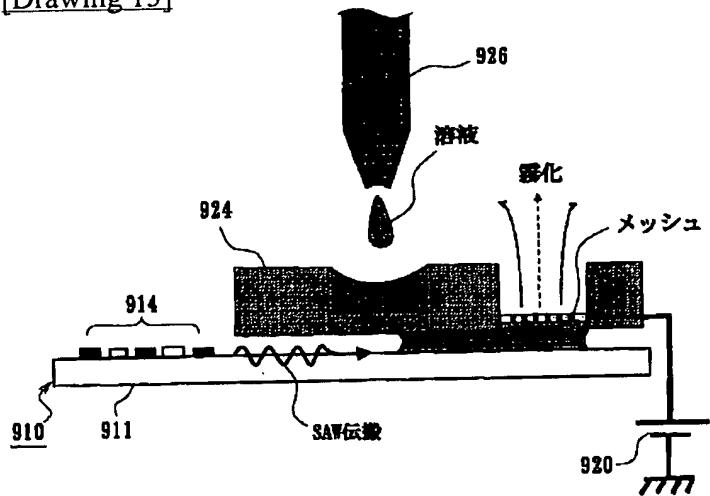
[Drawing 11]



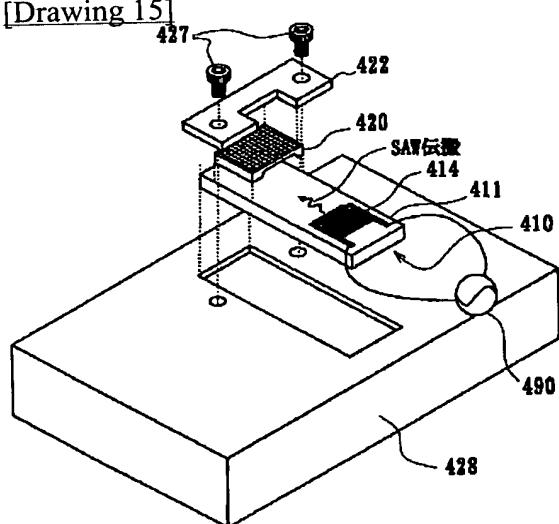
[Drawing 12]



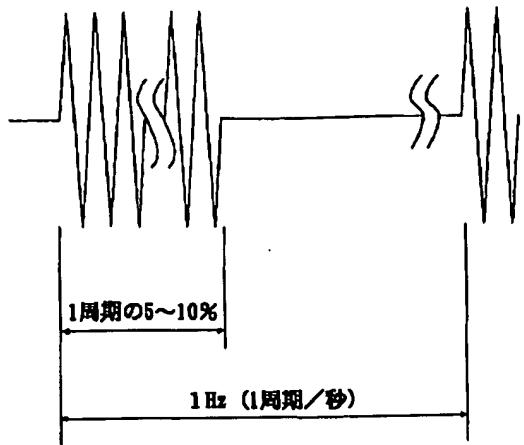
[Drawing 13]



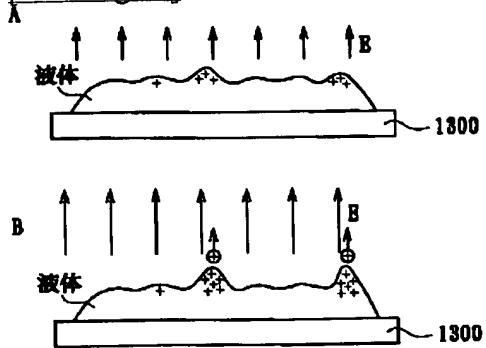
[Drawing 15]



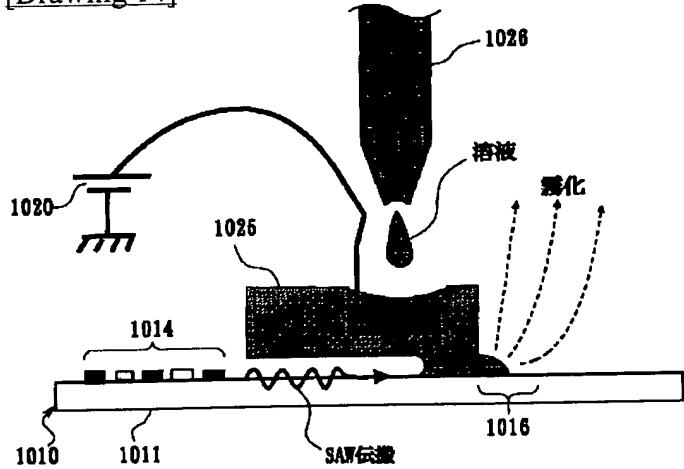
[Drawing 17]



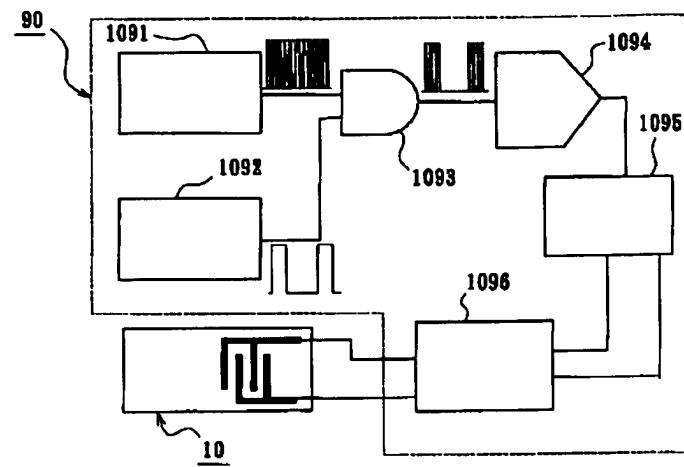
[Drawing 23]



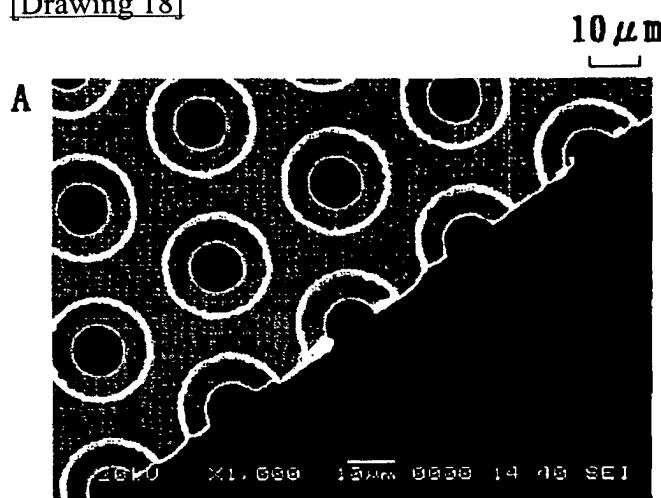
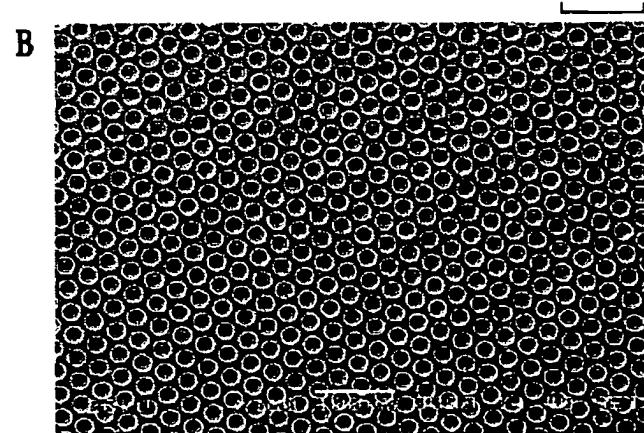
[Drawing 14]



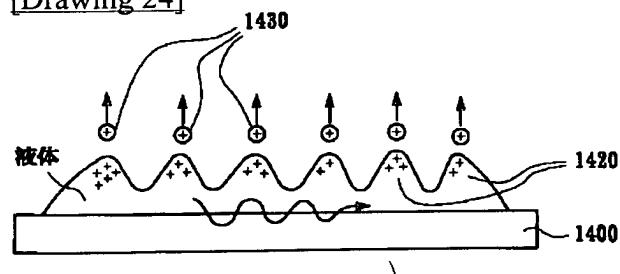
[Drawing 16]



[Drawing 18]

 $10 \mu\text{m}$  $100 \mu\text{m}$

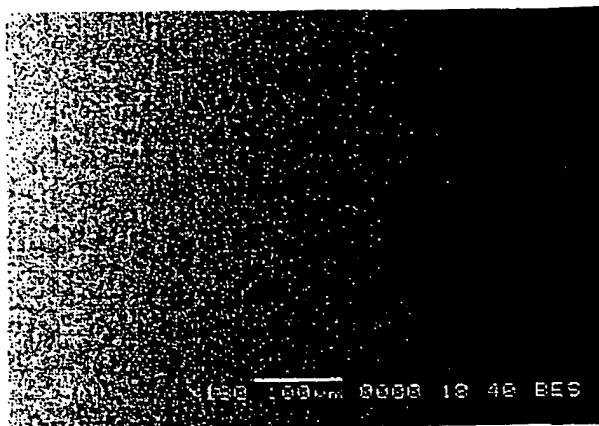
[Drawing 24]



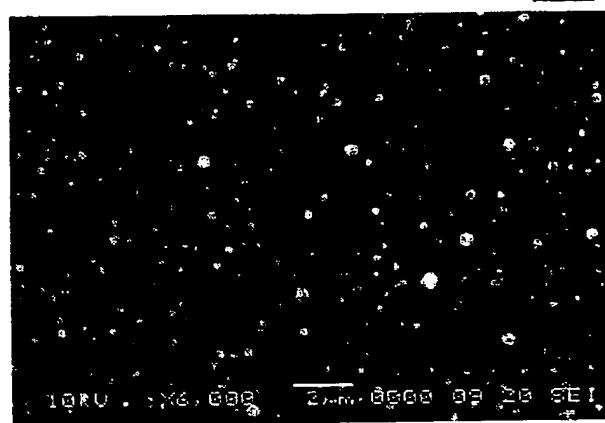
[Drawing 19]

100 μ m

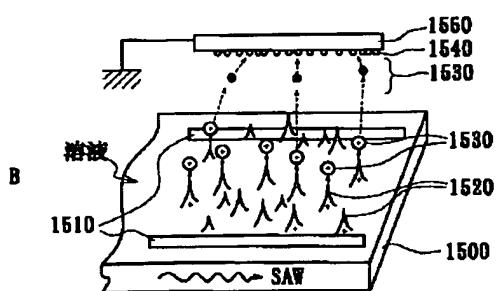
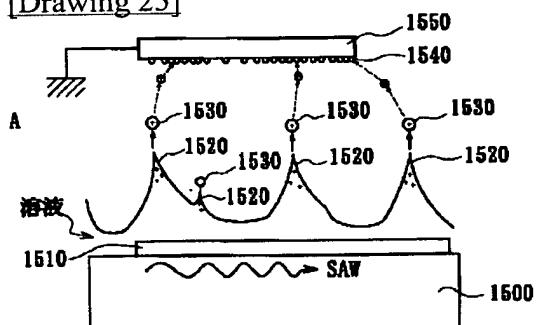
A

2 μ m

B

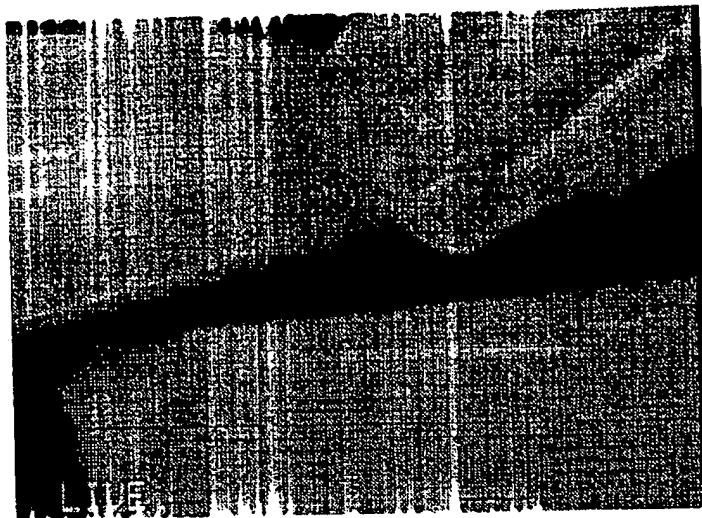


[Drawing 25]

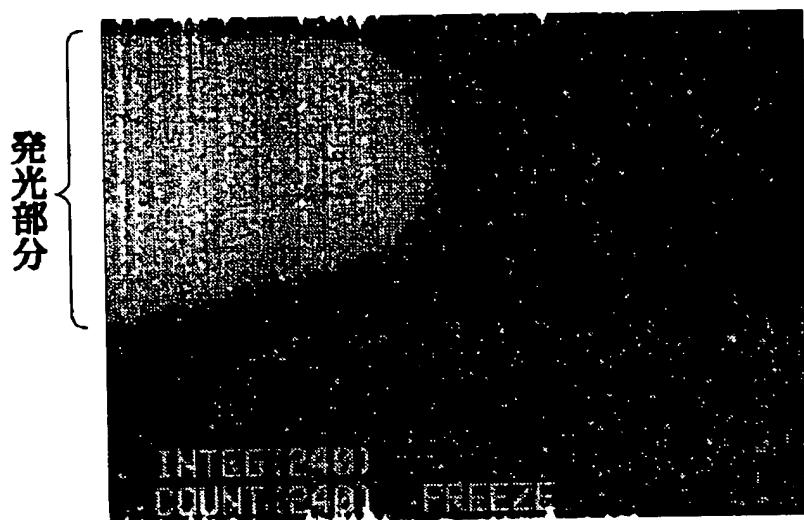


[Drawing 20]

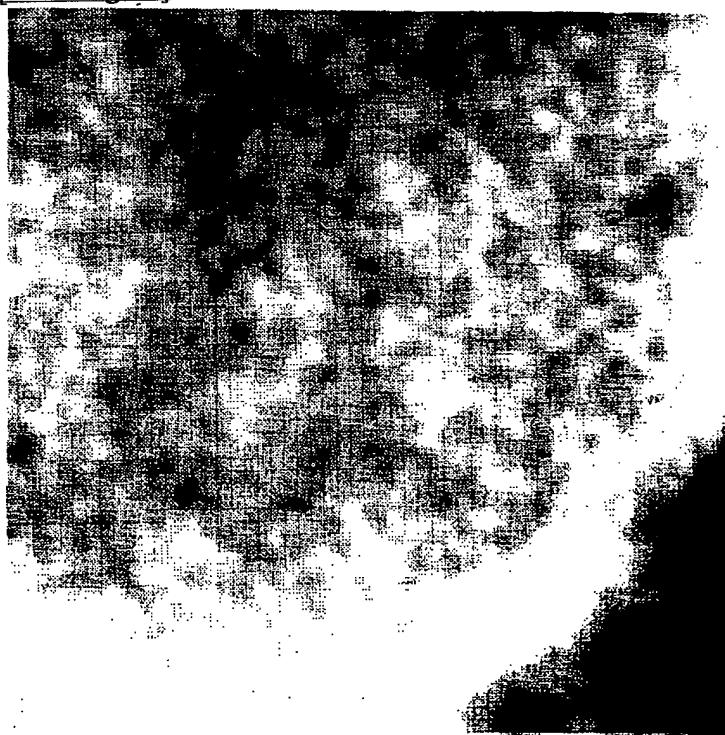
A



B



[Drawing 21]



[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2003-136005
(P2003-136005A)

(43)公開日 平成15年5月13日(2003.5.13)

(51) Int.Cl.⁷
B 0 5 B 17/06
5/057
H 0 2 N 13/00
// B 0 6 B 1/06
1/08

識別記号

F I
B 0 5 B 17/06
5/057
H 0 2 N 13/00
B 0 6 B 1/06
1/08

テ-マコ-ト(参考)
4 D 0 7 4
4 F 0 3 4
5 D 1 0 7

審査請求 未請求 請求項の数21 O.L (全 20 頁)

(21)出願番号

特願2001-339593(P2001-339593)

(22) 出願日

平成13年11月5日(2001.11.5)

(71)出願人 000006792

理化研究所

埼玉県和光市広沢2番1号

(71) 出願人 302064588

株式会社 フューエンス

東京都渋谷区広尾1-11-5-1403

(72) 発明者 山形 豊

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内

(74) 代理人 100072051

弁理士 杉村 異作 (外1名)

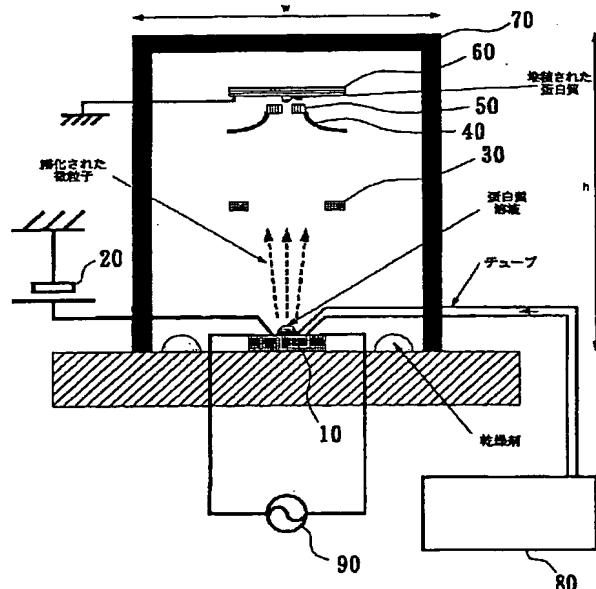
最終頁に統く

(54) 【発明の名称】 固定化装置

(57) 【要約】

【課題】 生体高分子などの変性、変質を受けやすい物質の溶液を変性あるいは変質させることなく固定化して基板上に薄膜やスポットなどを形成する。

【解決手段】 振動子によって、試料を含む溶液に振動を与え、その活性を保持したまま微小な粒子状物質として霧化し、高電圧を印加した針金で、前記溶液、および／または、前記の霧化された微小な粒子状物質を帯電させて、浮遊中に乾燥させ、アースされた基板上に粒子状物質を静電気力によって堆積させて、その活性を保持したまま固定化する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 試料を含む溶液（または溶媒）に振動を与えることによって、その活性や機能性を保持したまま微小な粒子状物質として霧化する振動子と、

前記溶液（または溶媒）、および／または、前記の霧化された微小な粒子状物質を帯電させる帯電手段と、

前記の帯電させた微小な粒子状物質を静電気力によって堆積させる基板を支持する支持手段と、を具えることを特徴とする固定化装置。

【請求項2】 固定化装置であって、

前記固定化装置は、試料を含む溶液（または溶媒）に振動を与える振動子と、この振動子上に配置されていて、前記溶液（または溶媒）を帯電させる帯電手段とを具え、

前記振動子による溶液（または溶媒）の振動、および、前記帯電手段によって帯電した溶液（または溶媒）の静電気力によって、その活性や機能性を保持したまま帯電した微小な粒子状物質として霧化させるように構成し、前記固定装置は、さらに、前記の帯電させた微小な粒子状物質を静電気力によって堆積させる基板を支持する支持手段を具える、ことを特徴とする固定化装置。

【請求項3】 請求項1または2に記載の固定化装置において、

前記の霧化され、かつ、帯電された微小な粒子状物質を静電気力によって収集し前記基板へ誘導する収集手段、をも具えることを特徴とする固定化装置。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記振動子、前記基板、或いは、前記溶液（または溶媒）のうちの少なくとも1つを温度制御する手段、をも具えることを特徴とする固定化装置。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記帯電手段は、少なくとも、導電性ワイヤー、導電性薄膜、導電性メッシュ、或いは、帯電したイオンを放射する装置、のいずれか1つを具える、ことを特徴とする装置。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記溶液（または溶媒）を、前記振動子に所定の流量で供給する溶液供給手段、を具えることを特徴とする装置。

【請求項7】 請求項1～6のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記振動子の前記基板に対向する表面の少なくとも一部に対して、親水化処理、或いは、疎水化処理が施されている、ことを特徴とする装置。

【請求項8】 請求項1～7のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記振動子は、前記溶液（または溶媒）を薄く膜状に展

ばす手段を具える、ことを特徴とする装置。

【請求項9】 請求項1～8のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記振動子と前記基板との間に配置され、前記の粒子状物質の粒径を制御する粒径制御手段を具える、ことを特徴とする装置。

【請求項10】 請求項3～9のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記収集手段は、前記振動子と前記基板との間に配置される1つまたは複数の収束電極を具える、ことを特長とする装置。

【請求項11】 請求項3～10のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記収集手段は、前記振動子と前記基板との間に配置される絶縁体あるいは誘電体からなるマスクを具える、ことを特長とする装置。

【請求項12】 請求項1～11のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記粒子状物質を乾燥させる乾燥手段を具え、

前記乾燥手段は、少なくとも、乾燥空気を供給する手段、減圧にする手段、或いは、真空にする手段、のいずれか1つの手段を含む、ことを特長とする装置。

【請求項13】 請求項1～12のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記基板は、前記振動子に対向する表面の少なくとも一部が導電性物質から成り、この導電性物質の部分がアースされている、ことを特徴とする装置。

【請求項14】 請求項13に記載の固定化装置において、

前記の導電性物質から成る表面の少なくとも一部は、所望のパターンの領域から成る、ことを特徴とする装置。

【請求項15】 請求項1～14のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記振動子は、間欠的に駆動する、ことを特徴とする装置。

【請求項16】 請求項1～15のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記振動子は、超音波振動子、静電型振動子、圧電振動子、磁歪振動子、電歪振動子、或いは、電磁型振動子、である、ことを特徴とする装置。

【請求項17】 請求項16に記載の固定化装置において、

前記圧電振動子は、単層型圧電素子、積層型圧電素子、或いは、単結晶圧電素子、である、ことを特徴とする装置。

【請求項18】 請求項16または17に記載の固定化装置において、

前記圧電振動子は、共振型振動子、表面弹性波型振動子、縦振動型振動子、横型（滑り）振動子、径方向振動型振動子、厚み方向振動型振動子、或いは、長さ方向振

動型振動子、である、ことを特徴とする装置。

【請求項19】 請求項18に記載の固定化装置において、前記表面弹性波型振動子は、すだれ状電極を1つまたは複数具える、ことを特徴とする装置。

【請求項20】 請求項19に記載の固定化装置において、

前記溶液（または溶媒）を、前記表面弹性波型振動子に所定の流量で、前記すだれ状電極から離れた場所に供給し、供給されたこの溶液（または溶媒）を所定の領域に滞留させる手段を具える、ことを特徴とする装置。

【請求項21】 請求項18～20のいずれか1項に記載の固定化装置において、

前記表面弹性波型振動子は、1つまたは複数の反射器を具えることを特徴とする装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、固定化装置およびその方法に関するものである。

【0002】

【従来技術】 近年、生体高分子、機能性ポリマーなどを固定化させた薄膜は、バイオチップ、バイオセンサーなどの分析機器に多く使用されている。また、染料、機能性高分子の薄膜は、各種先端ディスプレイデバイス、光学素子、半導体素子などに使用されている。従来、このような薄膜を形成するための様々な装置や方法が、考案され実用に供されているが、従来の装置や方法は、生体高分子や機能性高分子などのその活性を保持したまま固定化して薄膜を形成するのには以下の理由により必ずしも適さない。例えば、スパッタ装置、EB抵抗加熱蒸着装置、CVD装置などが、金属薄膜あるいは無機化合物の薄膜の形成用に実用化されている。しかしながら、これらの装置は、高真空中でのプラズマあるいは高熱にさらされるため、生体高分子、有機高分子などを活性を保持したまま固定化して薄膜を形成することはほとんど不可能である。

【0003】 静電塗装装置は、加圧空気により液体をスプレーしこれを静電気力によって基板に付着させる方法であり、塗装などに用いられている。しかしながら、本装置は、加圧空気によるスプレーでは大量の液体が必要であり、かつ無駄が多いため微少量の機能性高分子や生体高分子の成膜には適さない。さらに、加圧空気によるスプレーでは液滴の直径が非常に大きいため液滴は乾燥することなく基板に到着する。そのため、基板上での乾燥に長時間かかり、このような長時間に及ぶ乾燥過程において変性を受け易い生体高分子などは活性を損なう恐れがある。従って、静電塗装装置を使用して、このような変性を受け易い物質を、活性を保持したまま固定化して薄膜を形成するのは困難である。

【0004】 スポッティング、コーティング装置は、万

年筆の針先のように微小なギャップによりその隙間に液体を保持できる金属製のチップあるいはコータにより液体を基板上に塗布し、その後乾燥して薄膜を形成する装置である。この装置も、同様の理由、即ち乾燥時間が長くかかるため、活性を損ない易い生体高分子などの薄膜形成は困難である。

【0005】 インクジェット法は、目的の機能性高分子などを溶かした溶媒を小さな液滴としてノズルより噴射し、これを基板に付着させて乾燥させることにより薄膜を形成する方法である。しかしながら、この方法も、前記と同様の理由、即ち乾燥時間が長くかかるため、活性を保持したまま機能性高分子等を固定化して薄膜を形成するのは困難である。

【0006】 ESD法は、エレクトロスプレー（静電噴霧）により試料を堆積させて薄膜を形成する手法であり、国際公開番号WO98/58745号で開示されている。このESD法は、上述した他の薄膜形成法や装置よりは、生体高分子などの薄膜を形成するのに適しており、条件によっては生体高分子等の活性を損なうことなく薄膜の形成が可能である。しかしながら、この方法では、溶液の電気伝導度が高い場合にスプレーをすることが不可能であり、形成可能な薄膜の種類が限られるという問題がある（Analytical Chemistry 73 (2183-2189, 2001) を参照されたい）。特に、たんぱく質などの生体高分子は通常pHを一定に保つためのバッファー溶液中に溶解されており、電気伝導度は約1000μS以上と大きくそのままESD法により固定化してスポットや膜を形成することは困難である。また、蛋白質などは、バッファーなどの安定剤を除去すると短時間で急速に活性を失ってしまうが、このような試料の場合は、薄膜形成作業を短時間で行なう必要があり作業効率が悪い。また、薄膜を形成できてもその活性が低いものになるという問題があった。

さらに、ESD法では、キャピラリーの先端の穴を通過するためには、試料を溶液中にはほぼ完全に溶解する必要があり、粒子などの溶解し難い試料を使用することができなかった。さらにまた、ESD法は、微粒子を静電気力のみで噴霧する方式であるため、霧化速度が非常に遅く、チップの作製速度も遅かった。一方、種々の振動子を用いる噴霧装置が開発され様々な用途に使用されているのはよく知られているが、これらは噴霧だけのためであり、これら振動子を物質の固定化装置として用いる試みはなかった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 生体高分子（たんぱく質など）あるいは機能性高分子を堆積・固定化してスポットや薄膜などを形成し、かつ、その生物学的活性や機能性を保つためには、これらの物質が変性・変質を受けにくい条件で固定化して薄膜などを形成させる必要があるが、上述したように従来の方法や装置では困難であった。物質が変性・変質を受けにくい条件の1つは、生体

高分子などを含んだ溶液を極めて高速に乾燥させることであるが、通常液体の蒸発速度は常温では限られており基板上への塗布等によって塗り広げられた液体が乾燥する速度は真空中といえども限界がある。乾燥速度を速める一つの方法は、目的の物質を含んだ溶液を加熱することであるが、ほとんどの生体高分子、機能性高分子は加熱により変性・変質してしまい、生物学的活性や機能性を損なうという問題がある。

【0008】生体高分子等を変性させることなく固体化する手法としては、凍結乾燥法があるが、この手法によると凍結を行った状態で薄膜の形状を維持することは困難であり、通常は粉体となってしまう。さらに、生体高分子などのバッファー溶液中に溶解する必要がある物質やそれ自身が電気伝導度を持つ有機高分子の場合は、電気伝導度が大きいためエレクトロスプレーも困難であり、薄膜の形成は困難であった。即ち、従来の方法や装置では、生体高分子、機能性高分子などの生物学的活性や機能を失うことなく、限られた量の物質から目的とする形状および厚さの薄膜を形成することは非常に困難であった。

【0009】従って、本発明の目的は、上述した問題を解決し、生体高分子、有機高分子、無機物質（例えば、たんぱく質、染料、機能性ポリマーなど）の熱などによる変性、変質を受けやすい物質を水溶液あるいは、無機や有機の溶媒溶液として供給、振動と帯電を同時に与えることにより霧化し静電気力により捕集することにより前記の物質を変性あるいは変質させることなく堆積・固定化して基板上に薄膜やスポットなどを形成することを目的としている。ここで、「固定化」とは、溶媒に分散或いは溶解した試料から、安定的な状態で、即ちその生物学的或いは機能的な活性を保持したまま乾燥状態で基板上に、例えば、スポットやフィルムなどを形成させることを意味する。

【0010】

【課題を解決するための手段】上述した目的を達成するために、本発明による固定化装置は、試料（機能性高分子、生体高分子、無機物質、或いは、有機高分子など）を含む溶液（または溶媒）に振動を与えることによって、その活性や機能性を保持したまま微小な粒子状物質として霧化する振動子と、前記溶液（または溶媒）、および／または、前記の霧化された微小な粒子状物質を帯電させる帯電手段と、前記の帯電された微小な粒子状物質を静電気力によって堆積させて固定化する基板を支持する支持手段と、を具えることを特徴とする。または、本発明による固定化装置は、前記固定化装置が、試料を含む溶液（または溶媒）に振動を与える振動子と、この振動子上に配置されていて、前記溶液（または溶媒）を帯電させる帯電手段とを具え、前記振動子による溶液（または溶媒）の振動、および、前記帯電手段によって帯電した溶液（または溶媒）の静電気力によって、その

活性や機能性を保持したまま帯電した微小な粒子状物質として霧化させるように構成し、前記固定装置は、さらに、前記の帯電させた微小な粒子状物質を静電気力によって堆積させる基板を支持する支持手段を具える、ことを特徴とする。或いは、換言すれば、本発明による固定化装置は、前記帯電手段を前記振動子上に配置して前記振動子上の前記溶液と前記帯電手段とを接触させ、前記帯電手段と前記振動子とを同時に作動させる、ことを特徴とする。ここで「溶液（または溶媒）」としたのは、

10 試料を溶解した「溶液（即ち水）」に限らず、溶媒（例えばエタノールなどの有機溶媒、或いは無機溶媒など）に試料を溶解させた場合を包含させる趣旨であり、さらに「試料を含む」としたのは、試料を完全に溶解させたものに限らず、水や溶媒に試料を分散させたようなものを包含させる趣旨である。本構成によれば、試料の活性を保持したまま、或いは、変性あるいは変質させずに、基板上に固定化した薄膜やスポットなどを形成することができる。例えば、成膜装置、マイクロアレイ（DNAチップ）作製機として使用できる。特に、従来のESD法では、電気伝導度の高い溶液（電気伝導度の高いバッファー溶液を含む場合など）は使用できなかったが、本装置では、機械的な振動と帯電によって同時に霧化するため、電気伝導度の高い溶液を使用することができるようになる。即ち、蛋白質などを固定化する場合、蛋白質を安定な状態で保持するバッファー溶液を除去しなくても本装置で使用できるため、薄膜形成の作業時間を短時間でしなくて済むし、さらに、より活性の高い試料を含む薄膜を作製できるというメリットがある。また、ESD法では、試料を完全に溶解させなければ使用できなかったが（キャピラリー先端の穴が試料で詰まってしまうため）、本装置では、試料が溶解しないようなものでも分散させた状態で使用することもでき、実用性が高い。さらにまた、本構成は、従来のESD法などに比べて、非常に高速に溶液を霧化して、その結果チップを高速で作製できる。例えば、従来のESD法で $5\ \mu\text{g}/\mu\text{l}$ のBSA溶液を処理する際の処理速度は、 $1\ \mu\text{l}/\text{秒}$ であったが、同じ溶液を、本発明による霧化エリアが $5\times 5\ \text{mm}$ の振動子を用いた固定化装置では、 $10\ \mu\text{l}/\text{秒}$ という高速で処理することができるようになる。さらに、40 ESD法では、処理速度を増加させるためには、キャピラリーの数を増加させなければならずコストが高くなる、或いはメインテナンス上の手間（例えば、キャピラリーは洗浄がしにくい）がかかるなどの問題があったが、本発明による固定化装置では、単に振動子のサイズを大きくすれば処理速度や霧化効率を増加させることができるため、コストが安く、かつメインテナンスし易いという顕著な利点がある。この様な本装置の特徴は、振動と帯電という二つの霧化手法が互いに相乗してもたらす効果によるものであり（図22～25を参照されたい）、従来50 技術に対し大きな利点を持つ。詳細については後述する

が、振動によって溶液表面に多くの波頭が生じ、そこから溶液が微小粒子として形成され飛んでいく。この時、帯電も同時に加えられると、静電気による反発力により、この微小粒子生成はさらに促進され速やかに進む。また、形成された微小粒子は、この静電気反発力により互いに癒着する事なく、また、微小粒子はその中ににおいてさらに小さなクラスターへとより微小化されていく。このような理由により、振動や電圧を単独で加えた時に比べ、振動と帯電の相乗効果は非常に大きなものとなる。

【0011】本発明による固定化装置は、前記の霧化され、かつ、帯電された微小な粒子状物質を静電気力によって収集し前記基板へ誘導する収集手段、をも具える。本構成によれば、霧化された粒子状物質を効率良く収集し基板へ誘導できるため、固定化の効率が向上する。

【0012】本発明による固定化装置は、前記振動子、前記基板、或いは、前記溶液のうちの少なくとも1つを温度制御する手段、をも具えることを特徴とする。或いは、これの変形例として、固定化装置全体を囲むチャーバー（筐体）を設けて、この内部の雰囲気および構成要素（前記振動子、前記基板、および前記溶液）を温度制御する手段、を具えることを特徴とする。本構成によれば、溶液（または溶媒）、霧化された粒子状物質、或いは堆積した試料（例えば薄膜）などの温度を制御できるので、その活性が温度に依存するような試料でも、活性を高度に保持したまま固定化することができる。

【0013】本発明による固定化装置は、前記帯電手段が、少なくとも、導電性ワイヤー、導電性薄膜、導電性メッシュ、或いは、帯電したイオンを放射する装置、のいずれか1つを具える、ことを特徴とする。本構成によれば、溶液、或いは、霧化された、或いは霧化されつゝある粒子状物質に対して効率良く電荷を与えて帯電させることができる。

【0014】また、本発明による固定化装置は、前記溶液（または溶媒）を、前記振動子に所定の流量で供給する溶液供給手段、を具えることを特徴とする。本構成によれば、ポンプなどで溶液（または溶媒）を適当な流量で振動子上に供給して、その結果、所望の霧化速度で固定化した試料を作製することができる。

【0015】また、本発明による固定化装置は、前記振動子の前記基板に対向する表面の少なくとも一部に、親水化処理、或いは、疎水化処理が施されている、ことを特徴とする。本構成によれば、使用する溶液（または溶媒）の性質の応じて、振動子または前記振動子に親水処理（或いは、疎水処理）を施して、或いは、親水性（或いは疎水性）の素材を振動子（或いはその表面）に使用して、溶液に対する濡れ性を向上させることによって、霧化の状態の向上、即ち粒子状物質の粒径の微細化や均一化を図ることができる。

【0016】また、本発明による固定化装置は、前記振

動子が、前記溶液（または溶媒）を薄い膜状に展ばす手段を具える、ことを特徴とする。霧化の状態や効率は、振動子上の溶液の膜厚が薄い方が良い。従って、本構成によれば、溶液を薄い膜状に展ばして、霧化の状態や効率を向上できる。さらに、振動子上の溶液の膜厚が薄いほど少ない振動数で霧化できるので省電力にもなる。

【0017】また、本発明による固定化装置は、前記振動子と前記基板との間に配置され、前記の粒子状物質の粒径を制御する粒径制御手段を具える、ことを特徴とする。試料の粒径は作製される薄膜やスポットの性質に多大な影響を与える。特に、粒径が大きすぎる場合は、溶液が霧化されて基板上に到達するまでに溶媒が蒸発しきらず、試料の活性が低下する。このように、多くの試料は、バッファー溶液などが存在する溶液中、或いは、乾燥状態では安定に活性を保持できるが、中途半端な乾燥状態においてはその活性が急速に低下する。従って、本構成によれば、試料が基板に到達するまでに急速に溶媒が蒸発できるように粒子状物質の粒径を十分に微小な所望のサイズに制御して、試料の活性が低下するのを防止することができる。具体的には、粒径制御手段として微小な穴を有するメッシュなどを使用する。

【0018】また、本発明による固定化装置は、前記収集手段は、前記振動子と前記基板との間に配置される1つまたは複数の収束電極を具える、ことを特長とする。本構成によれば、収束電極に対して、粒子状物質が帯電している電荷の極性と同じ極性の電圧を印加することによって、収束電極から粒子状物質を静電的に反発して、帯電された粒子状物質を効率良く基板の方向へ導くことができ、収集効率を高くすることができる。

【0019】また、本発明による固定化装置は、前記収集手段が、前記振動子と前記基板との間に配置される絶縁体あるいは誘電体からなるマスクを具える、ことを特長とする。本構成によれば、マスクの形状に応じて、所望のパターンの薄膜などを作製できる。また、マスクに絶縁体あるいは誘電体を使用すると、充電、即ち帯電した粒子状物質がマスクに付着して、ある程度の厚さの荷電層が形成されると、それ以後からは、荷電層と荷電粒子状物質との間の静電的な反発によって、新たな粒子状物質が付着せず、収集効率が高くなる。

【0020】また、本発明による固定化装置は、前記粒子状物質を乾燥させる乾燥手段を具え、前記乾燥手段は、少なくとも、乾燥空気を供給する手段、減圧にする手段、或いは、真空にする手段、のいずれか1つの手段を含む、ことを特長とする。本構成によれば、霧化された粒子状物質を急速に乾燥させ、試料の活性を高度に保持した薄膜やスポットなどを作製できる。

【0021】また、本発明による固定化装置は、前記基板が、前記振動子に対向する表面の少なくとも一部が導電性物質から成り、この導電性物質の部分がアースされている、ことを特徴とする。さらにこの変形例としての

固定化装置は、前記の導電性物質から成る表面の少なくとも一部が、所望のパターンの領域から成ることを特徴とする。これらの構成によれば、アースされた導電性物質によって荷電された粒子状物質が引き寄せられるため、効率良く薄膜などを形成できる。さらに、アースによって堆積した荷電粒子状物質の電荷を逃がすことができる。また、基板表面上に所望のパターン（例えば、斑点状などの）で、導電性物質の表面を形成、即ち、導電性物質を露出させれば、当該露出部分のみに粒子状物質を堆積でき、少量の試料溶液からも固定化することが可能となる。また、形成したスポットが分離しているので、それぞれ個別に、個別の反応試薬を滴下して、様々な反応試薬に対する試料の官能性を同時かつ迅速に検査することができるなどのメリットがある。

【0022】また、本発明による固定化装置は、前記振動子が、所定の周期で間欠的に駆動することを特徴とする。本構成によれば、振動子の温度上昇を防止することができる。従って、温度変化に弱い試料溶液を高温にしないで済むため、より活性の高い薄膜などを作製できる。

【0023】また、本発明による固定化装置は、前記振動子が、超音波振動子、静電型振動子、圧電振動子、磁歪振動子、電歪振動子、或いは、電磁型振動子、であることを特徴とする。

【0024】また、本発明による固定化装置は、前記圧電振動子が、単層型圧電素子、積層型圧電素子、或いは、単結晶圧電素子、であることを特徴とする。

【0025】また、本発明による固定化装置は、前記圧電振動子が、共振型振動子、表面弹性波型振動子、縦振動型振動子、横型（滑り）振動子、径方向振動型振動子、厚み方向振動型振動子、或いは、長さ方向振動型振動子、であることを特徴とする。

【0026】また、本発明による固定化装置は、前記表面弹性波型振動子が、1つまたは複数のすだれ状電極（IDT）を具えることを特徴とする。複数のIDTを設けることによって、振動子の振動状態をより細かく制御でき、結果としてより微細な霧化状態を形成し、霧化効率が向上する。

【0027】また、本発明による固定化装置は、前記表面弹性波型振動子がすだれ状電極を具え、前記溶液を、前記表面弹性波型振動子に所定の流量で、前記すだれ状電極（IDT）から離れた場所に供給し、供給されたこの溶液を所定の領域に滞留させる手段を具えることを特徴とする。表面弹性波型振動子のすだれ状電極は、すだれを構成する個々の電極が短絡すると弹性波を生じさせることができなくため、個々の電極を所定のピッチで隔離する必要がある。従って、電気伝導度の高い溶液が電極に接触して短絡するのを防止する必要がある。そこで、本構成により、溶液を電極から十分離れた箇所に供給することによって、電極の短絡を防止することができる

ようになる。また、溶液を滞留させるためには、例えば、粒径制御手段としてのメッシュや帯電手段としての針金などを振動子上の接触させて配置するか、或いは、振動子上に近接して配置する。このように構成すれば、溶液が振動子から流れ落ちたり、電極の方へ逆流していくのを防止することが好適である。さらに、この滞留させた領域で霧化が主として発生するので、この滞留させた領域の上に粒径制御手段としてのメッシュなどを配置するのが好適である。

10 【0028】また、本発明による固定化装置は、前記表面弹性波型振動子は、1つまたは複数の反射器を具えることを特徴とする。本構成によれば、表面弹性波を有効に利用でき、より微細な霧化状態を形成し霧化効率が向上する。

【0029】

【発明の実施の態様】以下、添付の図面に基づき本発明の実施態様を詳細に説明する。本発明は、蛋白質などの生体高分子溶液・有機高分子溶液あるいはポリマー溶液などを供給する精密制御溶液供給部、圧電振動子や弹性表面波素子などによって溶液に振動エネルギーを与えて微細な粒子状物質（或いは液状粒子）として霧化する霧化部、溶液や霧化されつつある粒子状物質を静電気で帯電するための電荷充電部、マスクなどにより様々なパターンのチップ形状として蒸着されるチップ形成部などから構成される。

【0030】図1は、本発明による固定化装置の基本的な構成の一例を示す概念図である。図において、10は霧化器、20は高電圧電源、30はコリメータ電極、40はフッ素樹脂シールド、50はマスク、60はサンプルホルダー、70はチャンバー、80は精密制御溶液供給部、90は高周波電源である。図に示すように、霧化器10は、主として、平坦な表面を有する振動子（即ち基板）から構成される。この霧化器10の基板の表面上に、精密制御溶液供給部80から蛋白質溶液を供給する。この溶液は、基板上において高電圧電源20から供給された所定の電圧によって電荷が充電、即ち帯電される。或いは、帯電は、霧化された後の粒子状物質に施すことができる。また、霧化器10の基板には、高周波電源90から所定の高周波信号が供給され、この信号によって振動子は機械的な振動を発生させる。発生した振動によって、溶液は霧化され、帯電された微細な粒子状物質（即ち帯電微粒子）となりチャンバー70内へ飛び出す。

【0031】この粒子状物質は、コリメータ電極30、フッ素樹脂シールド40、およびマスク50により誘導、および収束されサンプルホルダー60上に堆積（或いは付着）して固定化しチップが形成される。霧化された粒子状物質を乾燥させるためにチャンバー70の中を低湿度或いは乾燥状態にする必要がある。本実施態様では、乾燥手段として乾燥剤をチャンバー70の中に配置

11

したが、乾燥空気を注入し排出する循環装置や減圧（或いは真空）装置を用いるなど様々な方法によって低温度や乾燥状態にして、より急速に霧化された粒子状物質を乾燥させることにより、堆積物の活性度を向上させることができる。

【0032】図2は、本発明による固定化装置を構成する部品を詳細に示す分解斜視図である。即ち、本発明による固定化装置を構成する、霧化からチップの形成までの部品の3次元組立図であり、図1の2次元概念図で明瞭でない部分を、斜視図、即ち3次元組立図で明確に示したものである。図1における霧化器10としては、様々な種類のものを使用することができる。霧化器の例を図3から図11で詳細に示すが、図2の分解斜視図では、1つの例として図6の霧化器を使用している。図に示すように、霧化器10は、ピエゾ基板11（圧電振動子）、一定間隔で配置された複数の穴を持つメッシュを有するモノリシック構造体12（メッシュとスペーサとを組合せた一体構造体）、押し板13、IDT14（すだれ状電極：Inter Digital Transducer）と呼ばれるくし形の電極で構成されている。IDT14に、高周波電源より所定の高周波信号を供給すると、この電気信号が弹性波に変換され、表面弹性波がピエゾ基板11上を伝搬する。この基板11上に供給された蛋白質溶液は、IDT14とピエゾ基板11による弹性表面波のSAWストリームによりメッシュ12とピエゾ基板11との隙間に入り込み、溶液は一定の厚さを維持する状態になり霧化が容易になる。ピエゾ基板11、IDT14、或いは、メッシュ12の表面を、使用的溶液の性質に応じて、親水処理（或いは、親油・疎水処理）して、溶液に対する濡れ性を向上させることによって、霧化の状態の向上、即ち粒子状物質の粒径の微細化や均一化を図ることができ。或いは、親水性（疎水性）のフィルムなどを貼り付けてもよい。

【0033】黒沢 実、樋口俊郎他の論文、表面弹性波噴霧器（Surface Acoustic Wave Atomizer (Sensors and Actuators A 50 (1995) 69-74)）によれば、基板上の溶液の厚さが1mm以上では、溶液を霧化することは不可能と報告しているが、条件によって1mm以上でも霧化可能である。霧化された粒子状物質の粒径は、主として振動の状態に依存するが、その他にメッシュの穴のサイズによっても決定され得る。実験では直径10μmの穴のメッシュを用いたが、要求に応じて様々な変形が可能であり、メッシュの穴のサイズを調節することにより、所望の粒径に制御することができる。

【0034】図2の高電圧電源20は、導体のメッシュまたはスペーサと電気的に連結され、溶液、および／または霧化された粒子状物質に電荷を充電する役割を担う。実験では直流5000Vの電源を用いたが、実際には広い範囲の電圧を使用することが可能である。しかしながら、電圧は、形成された蛋白質チップの収集効率・

12

膜質・活性に影響を及ぼすので最適化することが望ましい。

【0035】図2に示すように、コリメータ電極は、1つ或いは複数を設けることができるが、本実施例では、5つのコリメータ電極（31, 31, 33, 34, 35）を設けてある。コリメータ電極の形・数・相互間隔によって、形成された蛋白質チップの収集効率・膜質・活性に影響を及ぼすので最適化することが望ましい。この場合、図に示すように、粒子状物質がサンプルホルダー1に向けて収束するように、コリメータ電極の設置場所

がサンプルホルダー1に近づくに従って、コリメータ電極の内径を段々と小さくするのが好適である。本実施態様の場合は、コリメータ電極31の内径は80mm、電極32は75mm、電極33は70mm、電極34は65mmとして最適化を図っている。また、各コリメータ電極に供給する電圧も、コリメータ電極を設置する位置がサンプルホルダー60（試料堆積用の基板）に近づくに従って、段々と小さくなるように設定するのが好適である。例えば、本実施態様の場合は、高電圧電源20が直流5000Vであれば、図に示すように、回路の途中に適当な抵抗を設けることによって、電極31は4000V、電極32は3000V、電極33は2000V、電極34は1000V、電極35は500Vになるように設定して最適化を図っている。

【0036】図2のフッ素樹脂シールド40は、マスクとしても機能し収集効率を向上させる役割を有する。充電、即ち帶電した粒子状物質（荷電蛋白質）がフッ素樹脂シールド40に付着して、ある程度の厚さの荷電層が形成されると、それ以後からは、荷電層と荷電蛋白質との間の静電的な反発によって、新たな帶電蛋白質がフッ素樹脂シールド40に付着せず、マスク50の方向へ転向し収集効率が高くなる。

【0037】図2のサンプルホルダー60の表面は、堆積した荷電蛋白質の電荷を逃がすため、即ちアースするために、電気伝導性を持たせるのが好適である。例えば、サンプルホルダー60には、ITOガラス、アルミ被覆PET、ステンレス、単結晶金属などを使用するのが好適である。蛋白質チップ自体を独立に単体として使う時はサンプルホルダー60の表面にPVP、EDTAなどを塗布する事が好適であり、これにより堆積したチップを容易に剥離できるようになる。

【0038】図3A、3B、3Cは、本発明の霧化器の構成要素の一例として使用する弹性表面波素子の平面図である。図3Aは、SAW基板111およびその基板111表面上にIDT114を具えた弹性表面波素子117、図3Bは、さらに片側に反射器115をも設けた弹性表面波素子118、図3Cは、さらに両側に一対の反射器115をも設けた弹性表面波素子119、をそれぞれ示すものである。弹性表面波素子の圧電材料としては、128°回転Y板X伝搬LiNbO₃を用いる。鏡面仕上げ

された素子の表面上に、線幅 $100\text{ }\mu\text{m}$ 、ピッチ $400\text{ }\mu\text{m}$ 、20対のIDT 114を設けてある。LiNbO₃上におけるレイリー波の伝搬速度は 3960 m/s であり、波長は電極のピッチで決まるが、ピッチは $400\text{ }\mu\text{m}$ ので、共振周波数は 9.6 MHz になる。本実施例では、駆動周波数は 9.6 MHz 、バースト周期 1 Hz 、duty比 1% であるが、これ以外の条件でも霧化可能である。圧電素子のバースト駆動によって、圧電素子表面の温度が上昇するのを防止して、素子に接触する溶液中の蛋白質の活性が損なわれるのを防止できる、言い換れば、活性度の高い蛋白質チップを作製できるようになる。図3A、3Bに示すように、反射器 115（片側、或いは両側）を設けることによって、基板上を伝播するSAWストリームが反射して戻って来て霧化エリア 116にSAWストリームを効率良く供給して、霧化の効率を高めることができる。或いは、霧化エリア 116に、数本の溝（図示しない）を設けて、毛細管現象を利用してその溝に溶液を集めて、そこから主に霧化させることもできる。

【0039】図4は、帯電手段（或いは、霧化帯電振動子の一部を構成する要素）としての針金を設けた本発明による霧化器の構成を示す斜視図である。図に示すように、霧化器 210はSAW基板 211、この基板 211の表面上に設けたIDT 214、および、針金 217から構成される。この基板 211の表面の左側の部分から溶液が主として霧化して飛び出すので、この部分を霧化エリア 216と呼ぶこととする。この霧化エリア 216に接触して、或いは、その近傍や付近に、高電圧電源と接続させた針金 217を設ける。針金 217は、基板 211の表面には接触させずに、針金 217と基板 211との間には、少なくとも僅かな間隙を設けることが望ましい。接触させると基板 211の振動が減衰する原因となるからである。所定の電圧を針金 217に供給することによって、霧化エリア 216で蛋白質溶液、および／または、霧化された微小な粒子状物質に電荷が充電され、荷電粒子状物質が生成される。或いは、振動と帯電を同時に与えることによって帯電した微小な粒子状物質として霧化される。

【0040】図5Aは、帯電手段（或いは、霧化帯電振動子の一部を構成する要素）としての針金および粒径制御手段としてのメッシュを具えた本発明による霧化器の斜視図であり、図5Bは、その霧化器の構成要素の分解斜視図である。図に示すように、霧化器 310はピエゾSAW基板 311、この基板 311の表面上に設けたIDT 314、針金 317、メッシュ 318、および、スペーサ 319から構成される。粒径制御手段としてメッシュ 318を、基板 311の霧化エリア 316と針金 317との間に設ける。これによって、霧化される粒子状物質の粒径を一定に維持することができる。霧化される粒子状物質の粒径は、メッシュ 318の穴のサイズで決定される。実験では直径 $10\text{ }\mu\text{m}$ の穴のメッシュを用いた

が、所望する粒径応じて様々な変形が可能である。スペーサ 319（本実施例ではアルミニウムを用いた）を、基板 311上の霧化エリア 316とメッシュ 318との間に設ける。これによって、メッシュ 318と基板 311との間隙を一定に維持することができる。

【0041】図6は、メッシュとスペーサとを一体化させたモノリシック構造体を設けた本発明による霧化器の斜視図である。図に示すように、霧化器 410は、ピエゾSAW基板 411、この基板 411の表面上に設けたIDT 414、および、この基板 411の表面の霧化エリア 416上に設けたメッシュおよびスペーサの役目を果たすモノリシック構造体 420から構成される。IDT 414には、高周波電源 490を接続して駆動用に所定の高周波信号を供給する。モノリシック構造体 420は、スペーサとメッシュとを一体化させた部品であって、SU-8の露光と鍍金技術で製作した後、超微細機械加工で表面の粗さと間隙の厚さを調節したものである。この実施例の場合は、モノリシック構造体 420は導体から成り、高電圧電源（図示せず）に接続されている。即ち、モノリシック構造体 420は、帯電手段として機能し、溶液または霧化された粒子状物質が、この構造体に接触したとき、或いは、この構造体のメッシュを通過するときに帯電される。従って、上述したような針金は不要となる。さらに、モノリシック構造体 420の上には、押し板 422を設ける。

【0042】図7は、2次元の弾性表面波素子を用いた本発明による霧化器の斜視図である。図に示すように、霧化器 510（弾性表面波素子）には、SAW基板 511の表面の中心に位置する霧化エリア 516を囲むように、基板 511上に4つのIDT 541、542、543、544を設ける。表面弾性波を用いた霧化器では、溶液の厚さが薄いほど小電力で可能である。従って、本実施例の場合は、対向する一対のIDT 541、543によって、この一対のIDTを結ぶX軸に沿って伝搬するSAWが生成され、このSAWが、主として溶液を展ばすように機能する。このように構成させることによって、溶液の厚さを薄くして、その結果、霧化の効率を向上させる、或いは、霧化される粒子状物質の粒径を微細化することができるようになる。残りの対向する一対のIDT 541、542を結ぶX軸を伝搬するSAWは、主として霧化に利用する。これらのIDTには、個別に高周波信号が供給されるが、目的に応じて、所望の周波数や電圧に個別に設定することができる。霧化エリア 516上には、金属蒸着膜 521を設け、この膜 521を高電圧電源 520と連結して、所定の電圧を印加し溶液（或いは、金属蒸着膜近傍の霧化された粒子状物質）を充電する。

【0043】図8は、図7に示した本発明による霧化器の変形例の斜視図である。図7と同様に、霧化器 610には、SAW基板 611の表面の中心に位置する霧化エ

リア616を囲むように、葉子611上に4つのIDT641、642、643、644を設ける。さらに、霧化エリア616上にスライダ650を設けSAWリニアモータを形成させる。SAWリニアモータは、IDT641（或いはIDT643）に高周波信号を供給することによって、X軸に沿って伝搬するSAWを生成させ、このSAWとスライダ650との摩擦力によって、X軸上でスライダ650が動く。信号の供給を停止して、もう一方のIDT643（或いはIDT641）に信号を供給してSAWの向きを変えてやれば、スライダ650は反対方向に動く。この往復動作によって、溶液を伸ばし、溶液の厚さを薄くして、その結果、霧化の効率を向上させる、或いは、霧化される粒子状物質の粒径を微細化することができるようになる。この際、十分な摩擦力を得るためにスライダ650には基板方向への適当な予圧を与えることが望ましい。

【0044】図9は、縦振動型の圧電素子を用いた本発明による霧化器の分解斜視図である。図に示すように、霧化器710は、ピエゾ圧電基板711、この基板711の表面上に設けたプレート712、このプレート712の表面上に設けたメッシュおよびスペーサの役目を果たすモノリシック構造体720、および、押し板722から構成される。ピエゾ圧電基板711に、電源791を接続して所定の電気信号を供給すると、機械的な振動、即ち上下運動が生じる。生じた上下運動が、プレート712を介してプレート712上の溶液に伝達することによって、メッシュから霧化された粒子状物質が出る構造となっている。

【0045】図10は、ペルチェ素子を設けた本発明による霧化器の分解斜視図である。図に示すように、図6Bに示した霧化器410のSAW基板411の下に、ペルチェ素子425、および、このペルチェ素子425の下にヒートシンク426を設ける。例えば、溶液に蛋白質を含む場合は、その活性は温度に依存するので温度を制御する必要があるが、基板411にペルチェ素子425を装着することによって、基板上の溶液の温度を調節することができる。また、ヒートシンク426で熱を放出することによって、冷却効率を向上させることができる。なお、このペルチェ素子425は、上述した全ての霧化器に装着可能であり、ペルチェ素子425は冷却、加熱の両方ができるため、正確な温度制御が可能となる。

【0046】図11は、反射器を設けた本発明による霧化器の斜視図である。図に示すように、図6Bに示した霧化器410のSAW基板411の表面上に、反射器415を設ける。このように反射器415を装着すると、表面弹性波を効率良く反射エリア416に伝えることができ、そのため振動をより強力にすることができます。従って、最終的には、より低電圧で霧化が可能であり、かつ、溶液の霧化の効率を向上できる。なお、この反射器

は、上述した全ての弹性表面波素子を用いる霧化器に使用可能である。

【0047】図12は、本発明による霧化器の一例の断面図である。図に示すように、霧化器810は、SAW基板811、この基板811の表面上に設けられたIDT814、および、この基板811の表面上に設けられたチューブおよびメッシュを一体化した容器822から構成される。溶液供給手段としてのポンプ（図示しない）から所定の試料を含む溶液を、チューブを通じて基板811と容器822との間の隙間に供給する。基板811上の溶液は、基板表面上にて右から左へ伝搬するSAWストリームによって右の方の霧化エリア816へ運搬される。そして、運搬された溶液は、霧化エリア816（即ちメッシュの真下）で霧化され、メッシュを通過して上部に霧化された粒子状物質が飛び出す。メッシュには、高電圧電源820が接続されており、溶液或いは霧化された粒子状物質はメッシュを通過するときに帯電される。本構成によれば、ポンプによって溶液を所望の流量に制御することができる。また、SAWストリームの強弱（即ち、駆動電圧の制御）によっても、溶液を所望の流量に制御することができる。

【0048】図13は、本発明による霧化器の変形例の断面図である。図に示すように、霧化器910は、SAW基板911、この基板911の表面上に設けられたIDT914、および、この基板911の表面上に設けられたメッシュを一体化した容器924から構成される。溶液を、オートサンプラー926を用いて、適切な速度で容器924へ供給する。このように、オートサンプラー926を用いる事で様々な溶液を、順次切替えながら（或いは、1つの溶液を所定の流量で）自動的に霧化させる事が出来るようになる。この実施例の場合も、メッシュには高電圧電源920が接続されており、溶液或いは霧化された粒子状物質はメッシュを通過するときに帯電される。

【0049】図14は、本発明によるメッシュなしの霧化器の一例である。図に示すように、霧化器1010は、SAW基板1011、この基板1011の表面上に設けられたIDT1014、および、この基板1011の表面上に設けられた容器1025から構成される。図に示すように、オートサンプラー1026から溶液を容器1025へ供給する。さらに、高電圧電源1020から所定の電圧を導線を介して溶液に印加し、溶液を充電する。この実施例の場合、容器1025とSAW基板1011との間隙が十分小さいため、SAW伝搬による振動によって、霧化エリア1016およびその近傍で溶液を霧化することができる。

【0050】図15は、SAW基板とメッシュとの支持形態の一例を示す分解斜視図である。図に示すように、ベースプレート428の上に図6Aで示した霧化器410を据える。霧化器410の一番上部にある押し板42

2をネジ427でベースプレート428に固定することによって、霧化器410をベースプレート428上に固定する。この場合、接着剤をSAW基板の表面に使うとエネルギーを吸収するので適当ではない。従って、本実施例のように機械的に支持固定する方法を用いるのが好適である。本実施例の他にも様々な方法が可能である。

【0051】図16は、本発明による固体化装置で使用する高周波電源(RFパワーソース)の一例を示すブロック図である。図に示すように、高周波電源90は、メイン周波数用オシレータ1091、間欠駆動用オシレータ1092、AND回路1093、プリアンプ1094、メインアンプ1095、インピーダンスマッチング回路1096から構成される。メイン周波数用オシレータ1091からの信号と、所定のDuty比の間欠駆動用オシレータ1092からの信号をAND回路1093でアンドし、プリアンプ1094、メインアンプ1095、およびインピーダンスマッチング回路1096を経由して霧化器10へ供給する。供給された高周波信号によって、霧化器10のSAW基板が駆動して振動が発生する。

【0052】図17は、本発明による振動子に供給されるバースト駆動電圧の波形の一例である。図に示すように、間欠駆動用オシレータ1092は、所望のDuty比のバースト駆動電圧信号を発生する。本実施例のように、Duty比は、約5～10%に設定するのが好適である。このようにして、SAW基板を間欠駆動させれば、SAW基板の温度上昇を抑えつつ適当な振動を発生させて、溶液を霧化させることができる。

【0053】図18は、本発明による固定化装置で使用するメッシュの走査型電子顕微鏡(SEM)写真である。

メッシュは、マイクロマシニングで製作し、その穴の内径は10μmである。このメッシュが、粒径制御手段として機能する。本実施例では、10μmのメッシュを使用したが、所望の粒径に応じて様々なメッシュを使用することができる。

【0054】図19は、本発明による固定化装置で作製した蛋白質(BSA)チップのマイクロ構造の走査型電子顕微鏡写真である。図19Aは、低倍率の電子顕微鏡写真であり、図19Bは高倍率の電子顕微鏡写真である。図に示すように、粒径は0.2から1μmであるが、霧化器の振動の状態(即ち駆動電圧)を変更することによって、所望の粒径の粒子から成るチップを作製することができる。

【0055】図20は、本発明による固定化装置で作製したチップの活性度を示す証明写真である。図20Aは、参考のために普通の照明で撮影した写真であり、図20Bは、照明を消して発光状況がわかるようにして撮影した写真である。本発明による固定化装置でルシフェラーゼ溶液(0.25μg/μl)40μlを霧化、固定化したチップを作製し、そのチップを反応溶液(ルシフェリン溶液)で溶かしてその発光状態を観察した。図に示す

ように、本発明による固定化装置で作製したチップを溶かした溶液を入れたチューブは、図の左上の部分に映っている。他の2本のチューブは比較のためのものであるが、右上の部分は、反応溶液(ルシフェリン溶液)のみを入れたチューブである。下の部分は、本発明による固定化装置で作製したチップを溶かした溶液を反応溶液(ルシフェリン溶液)で溶かしてから1時間経過したものを入れたチューブである。図20Bに示すように、左上部分のチューブでは、ルシフェラーゼ(発光酵素)はルシフェリン(発光基質)と反応し、その結果生じた生物発光が観察された。即ち、本発明によるプロセスによって、ルシフェラーゼの機能的な活性を維持できることがわかる。また、参考用の右上のチューブは全く発光していないのが観察された。なお、下部のチューブの溶液は、左上部のチューブに入れた溶液の1時間経過後ものであるが、この状態においても弱い生物発光が観察された。従って、本発明によるプロセスによって、ルシフェラーゼの機能的な活性が「高度」に維持されていることがわかる。なお、本実施例で用いたルシフェラーゼ

は、非常に安定度が低く、バッファーを除去すると即座に生物的な活性を失う物質であり、従来のESD法などではチップを作製することが不可能であったものである。このように、本発明による固定化装置によれば、このような安定性の低い物質であっても、バッファー存在下で霧化・固定化できるためその効果は大きい。

【0056】図21は、本発明による固定化装置で作製したチップのanti-mouse IgGの活性度を示す写真である。即ち、Anti-mouse IgGを霧化・架橋し固定しチップを形成した後、反応させてその蛍光度を測定した写真である。図に示すように、チップ上で全体的に蛍光(写真では白く見える部位)による発光が見て取れる。このように、本発明による固定化装置を使用して、Anti-mouse IgGの活性を保持したチップを形成できる。

【0057】ここで、本発明による固定化装置で利用している振動と電界印加による霧化現象を詳細に説明する。まず、はじめに従来技術として「振動のみ」による霧化現象を説明する。図22Aと22Bとは、振動のみによる霧化現象を説明する横断面から見た模式図である。図22Aは弱い振動を励起した場合の模式図であるが、図に示すように、圧電振動子等の基板1200上に液体が存在している状態で、基板1200に弱い振動を励起すると振動が液体に伝達され、液体の表面に小さい波が発生する。しかし、振動が充分強くない場合は液体の表面が小さく波立つのみで、霧化は起こらない。しかしながら、図22Bは強い振動を励起した場合の模式図であるが、図に示すように充分強い振動を与えると、液体の表面に非常に大きな波が発生する。この時の液体の表面付近の運動速度が充分大きいと液体の一部は表面張力による拘束力を振り切って液滴として空中に飛び出す。なお、図中で振動は表面弹性波(SAW)のごとく

表示されているが、進行波や屈曲波、縦振動、横振動などの異なる振動モードでも同様の解釈が成り立つと考えられる。

【0058】次に、「電界のみ」による霧化現象（エレクトロスプレー）を説明する。図23Aと23Bとは、電界印加のみによる霧化現象を説明する横断面から見た模式図である。図23Aは、基板1300上に液体が存在している状態で弱い電界を印加した場合の模式図であるが、この場合、液体の表面が帶電するが、液体の表面は完全に等方的ではないため、局所的に電荷の集中する場所が発生する。このように、電界の強度が充分で無い（即ち弱い電界）場合は、液体は霧化することは無い。一方、図23Bは、基板1300上に液体が存在している状態で強い電界を印加した場合の模式図であるが、図に示すように充分に強い電界を与えると、局所的に集中した電荷はさらに強くなり、電荷が電界から受ける静電気力によって液滴は表面張力の拘束を振り切って液滴として空中（電界方向へ）へ飛び出す。しかしながら、この場合の霧化量は非常に僅かであり、この霧化微粒子を利用して固定化することは困難である。なお、液体を帶電させるには、基板に導電性の材料を使用する、液体中に電極を挿入するなどの措置と、電界を発生させるための電極等が図の上方に必用であるがこれは図示されていない。

【0059】最後に、「電界印加」と「振動」との複合効果による霧化現象を説明する。図24は、電界印加と振動との複合効果による霧化現象を説明する横断面から見た模式図である。図に示すように基板1400に振動を加えつつ、電界を印加すると振動により発生した波の頂点1420付近に電荷が積極的に集中する現象が発生する。これは、曲率半径の小さい部位には電荷が集中するという物理的法則によるものである。この結果として、液体は振動によって得られた「運動エネルギー」と、電荷が電界から受ける「静電気力」との相乗作用により、容易に液体の表面から帶電した液滴1430（図ではプラスに帶電させているが、マイナスに帶電させることもできる）として飛び出すことが可能となる。上述した「電界のみ」による霧化現象においては、液体の電気伝導率が非常に高い場合は、電荷の分散が起こりやすく局所的な電荷集中は起こりにくいため、エレクトロスプレーをすることは実際上困難である。一方で、複合効果による方法では振動によって励起された波の頂点1420付近に電荷が集中するために、電気伝導率が高い液体でも電界集中の効果が生じるため霧化を生じさせることが可能となる。また、「弱い電界」と「弱い振動」であっても、霧化を生じさせることが可能である。さらに、「電界」および／または「振動」を強くすればするほど、霧化速度や霧化効率が高くなり、霧化された液滴の粒径も微細化する。また、上述した「機械的振動のみ」による霧化の場合は、液滴が空中に飛び出してから

は液滴の運動エネルギーのみによって飛行することになるが、複合効果による霧化の場合は液滴1430が帶電しているため、液滴1430内の電気的反発力により液滴が分割され微細化する効果が期待できる。さらに、電界を利用して液滴1430を希望する点に捕集することも可能となる。以上のように、圧電振動子等による機械的振動を液体に与える手法と、電界を与える手法を同時に実施することにより相乗効果にてより困難な条件下でも効率的に霧化を行うことが可能となる。

【0060】図25Aは、本発明による固定化装置における霧化器の原理を説明する横断面から見た模式図であり、図25Bは、これの斜視模式図である。即ち、上述した「振動」と「電界印加」との複合効果による霧化現象を利用した固定化装置を説明する模式図である。図に示すように、霧化器は、振動子1500とその上に設けられた帶電手段としての針金1510とから構成される。この振動子に所定の駆動電圧を供給して表面弹性波SAWを生じさせる。この振動子上に蛋白質溶液を供給すると、この溶液は振動子からのSAWを受けて、図に示すように波が生じ、無数の波頭1520が連続的に形成される。即ち、振動によって、キャビラリー先端部のような突起部が、溶液表面に無数に形成される。一方、針金1510は高圧電源（図示しない）に接続され、溶液には高電圧が印加される。この印加によって生じた電荷は、振動によって生じた溶液の波頭（突起部）1520に集中することとなる。そして、これらの波頭部1520から、電荷が集中した溶液が、帶電した微細な粒子状物質1530として上方に静電的に飛び出す。この飛び出した帶電した微細な粒子状物質1530は、接地された試料固定用基板1550へ向かって飛行する間に、溶媒や水を蒸発させ、粒径が減少してゆく。また、粒子状物質1530はその内部の静電的な反発によってさらに小さな粒子状物質1530へと分割されることもある。そして、試料固定用基板1250の振動子1500に対向する面に、乾燥状態でスポット1540として固定化される。このように、本発明は、振動によって、振動子基板上の溶液を波立て無数の突起部を形成させ、これと同時に溶液に対する高電圧印加によって、形成された無数の突起部に電荷を集中させ、これによって溶液を帶電した微細な粒子状物質として静電的に霧化させるというものである。なお、振動子上では、静電気力による霧化の他に、振動のみによる霧化および電界印加のみによる霧化も同時に発生する場合もある。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明による固定化装置の基本的な構成の一例を示す概念図である。

【図2】 本発明による固定化装置を構成する部品を詳細に示す分解斜視図である。

【図3】 3A、3B、3Cは、本発明の霧化器の構成要素の一例として使用する弹性表面波素子の平面図であ

る。

【図4】 帯電手段としての針金を設けた本発明による霧化器の構成を示す斜視図である。

【図5】 5Aは、帯電手段としての針金および粒径制御手段としてのメッシュを具えた本発明による霧化器の斜視図であり、5Bは、その霧化器の構成要素の分解斜視図である。

【図6】 メッシュとスペーサーを一体化させたモノリシック構造体を設けた本発明による霧化器の斜視図である。

【図7】 2次元の弾性表面波素子を用いた本発明による霧化器の斜視図である。

【図8】 図7の霧化器の変形例の斜視図である。

【図9】 縦振動型の圧電素子を用いた本発明による霧化器の分解斜視図である。

【図10】 ペルチェ素子を設けた本発明による霧化器の分解斜視図である。

【図11】 反射器を設けた本発明による霧化器の斜視図である。

【図12】 本発明による霧化器の一例の断面図である。

【図13】 図13は、本発明による霧化器の変形例の断面図である。

【図14】 本発明によるメッシュなしの霧化器の一例である。

【図15】 SAW基板とメッシュの支持形態の一例を示す分解斜視図である。

【図16】 本発明による固体化装置で使用する高周波電源(RFパワーソース)の一例を示すブロック図である。

【図17】 本発明による振動子に供給されるバースト駆動電圧の波形の一例である。

【図18】 本発明による固定化装置で使用するメッシュの走査型電子顕微鏡(SEM)写真である。

【図19】 19Aは、本発明による固定化装置で作製した蛋白質(BSA)チップのマイクロ構造の低倍率の走査型電子顕微鏡写真であり、19Bは、本発明による固定化装置で作製した蛋白質(BSA)チップのマイクロ構造の高倍率の走査型電子顕微鏡写真である。

【図20】 20Aは、本発明による固定化装置で作製したチップの活性度を示す証明写真(普通の照明下で撮影した写真)であり、20Bは、本発明による固定化装置で作製したチップの活性度を示す証明写真(照明を暗くして発光状況がわかるようにして撮影した写真)である。

【図21】 本発明による固定化装置で作製したチップのanti-mouse IgGの活性度を示す写真である。

【図22】 22Aと22Bは、振動のみによる霧化現象を説明する横断面から見た模式図である。

【図23】 23Aと23Bは、電界印加のみによる霧

化現象を説明する横断面から見た模式図である。

【図24】 電界印加と振動との複合効果による霧化現象を説明する横断面から見た模式図である。

【図25】 25Aは、本発明による固定化装置における霧化器の原理を模式的に説明する横断面から見た模式図であり、25Bは、これの斜視模式図である。

【符号の説明】

1 0 霧化器

1 1 ピエゾ基板(圧電振動子)

10 1 2 モノリシック構造体(メッシュとスペーサーを組合せた一体構造体)

1 3 押し板

1 4 IDT(すだれ状電極: Inter Digital Transducer)

2 0 高電圧電源

3 0, 3 1, 3 2, 3 3, 3 4, 3 5 コリメータ電極

4 0 フッ素樹脂シールド

5 0 マスク

6 0 サンプルホルダー

20 7 0 チャンバー

8 0 精密制御溶液供給部

9 0 高周波電源

1 1 1 SAW基板

1 1 4 IDT

1 1 5 反射器

1 1 6 霧化エリア

1 1 7, 1 1 8, 1 1 9 弹性表面波素子

2 1 0 霧化器

2 1 1 SAW基板

30 2 1 4 IDT

2 1 6 霧化エリア

2 1 7 針金

3 1 0 霧化器

3 1 1 ピエゾSAW基板

3 1 4 IDT

3 1 6 霧化エリア

3 1 7 針金

3 1 8 メッシュ

3 1 9 スペーサ

40 4 1 0 霧化器

4 1 1 ピエゾSAW基板

4 1 4 IDT

4 1 5 反射器

4 1 6 霧化エリア

4 2 0 モノリシック構造体

4 2 2 押し板

4 2 5 ペルチェ素子

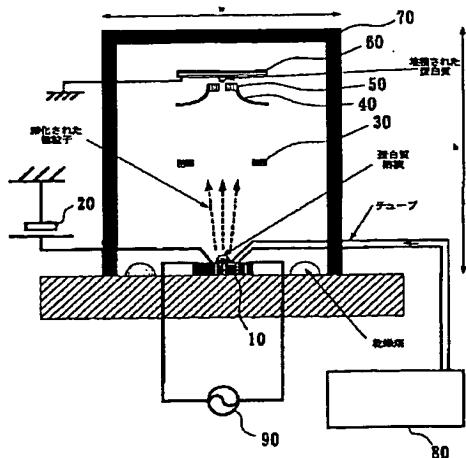
4 2 6 ヒートシンク

4 2 7 ネジ

50 4 2 8 ベースプレート

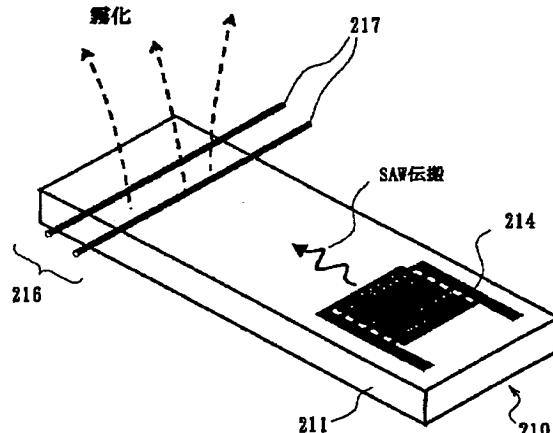
490 高周波電源
 510 霧化器
 511 SAW基板
 516 霧化エリア
 541、542、543、544 IDT
 521 金属蒸着膜
 520 高電圧電源
 610 霧化器
 611 SAW基板
 616 霧化エリア
 641、642、643、644 IDT
 650 スライダ
 710 霧化器
 711 ピエゾ圧電基板
 712 プレート
 720 モノリシック構造体
 722 押し板
 791 電源
 810 霧化器
 811 SAW基板
 814 IDT
 816 霧化エリア
 820 高電圧電源
 822 容器
 910 霧化器
 911 SAW基板
 914 IDT

【図1】

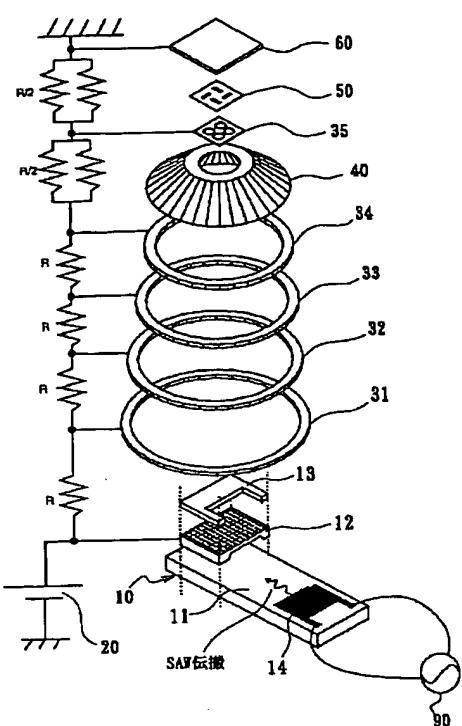


920 高電圧電源
 924 容器
 926 オートサンプラー
 1010 霧化器
 1011 SAW基板
 1014 IDT
 1016 霧化エリア
 1020 高電圧電源
 1025 容器
 10 1026 オートサンプラー
 1091 メイン周波数用オシレータ
 1092 間欠駆動用オシレータ
 1093 AND回路
 1094 ブリアンプ
 1095 メインアンプ
 1096 インピーダンスマッチング回路
 1200 基板
 1300 基板
 1400 基板
 20 1420 波の頂点
 1430 液滴
 1500 振動子
 1510 針金
 1520 波頭
 1530 帯電した微細な粒子状物質
 1540 スポット
 1550 試料固定用基板

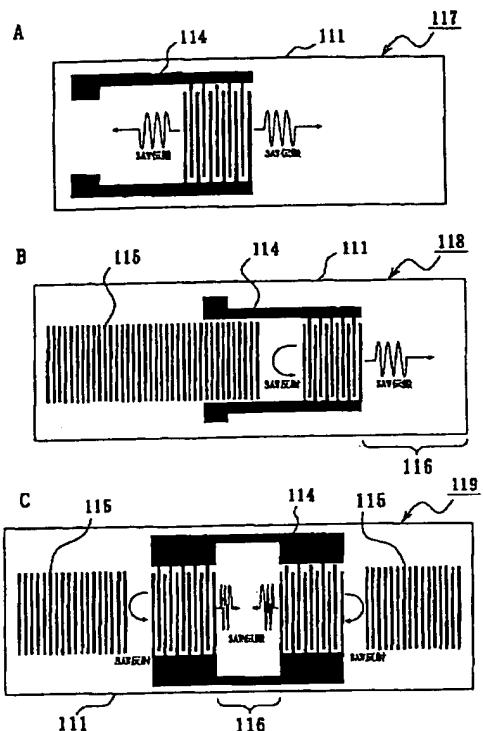
【図4】



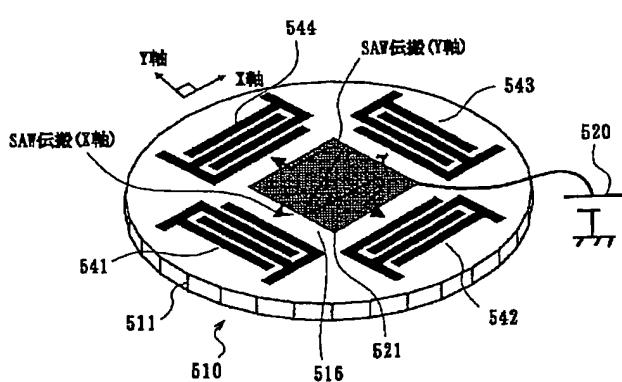
【図2】



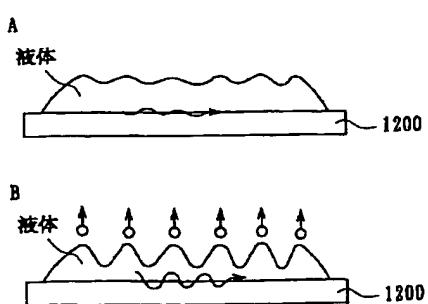
【図3】



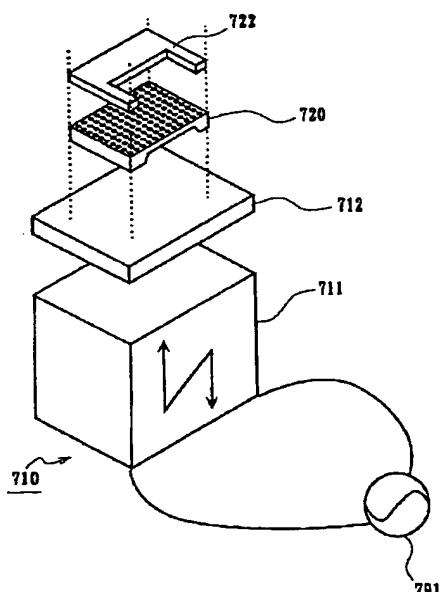
【図7】



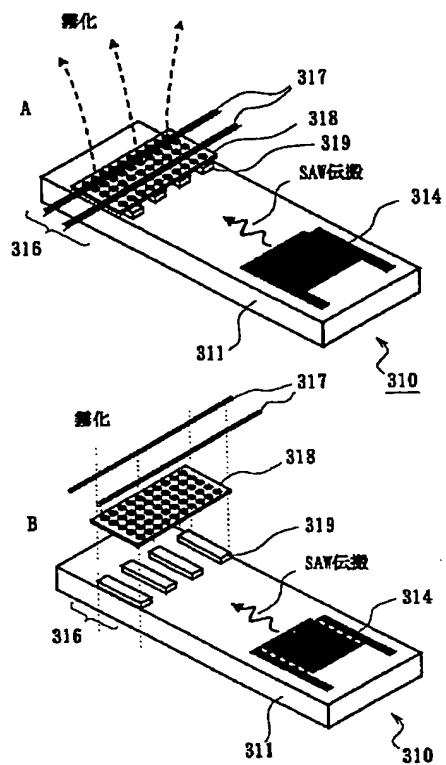
【図22】



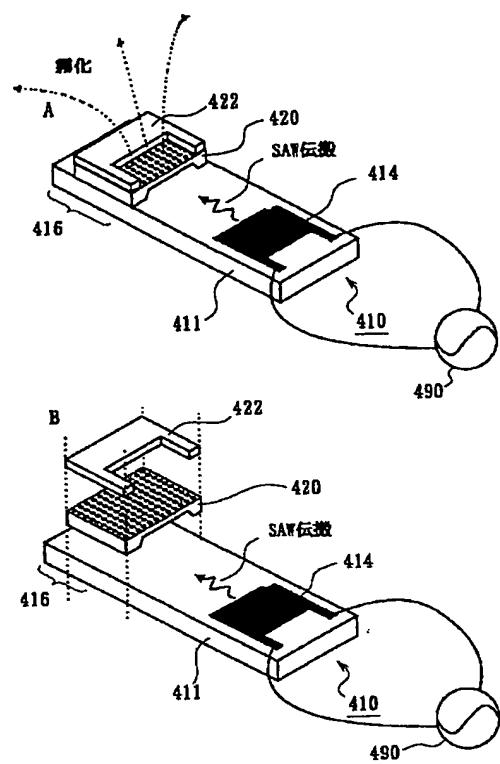
【図9】



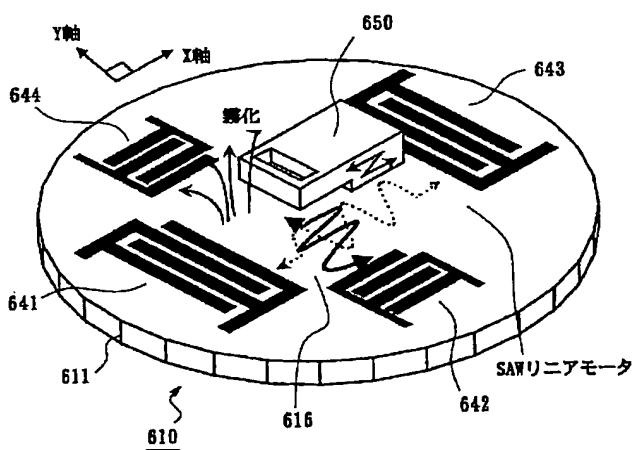
【図5】



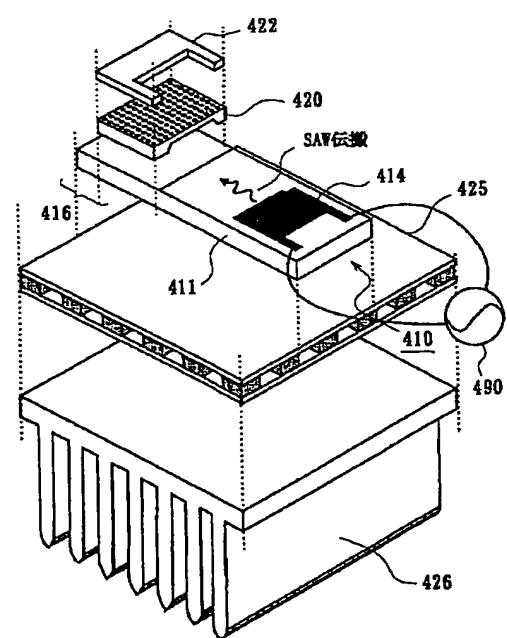
【図6】



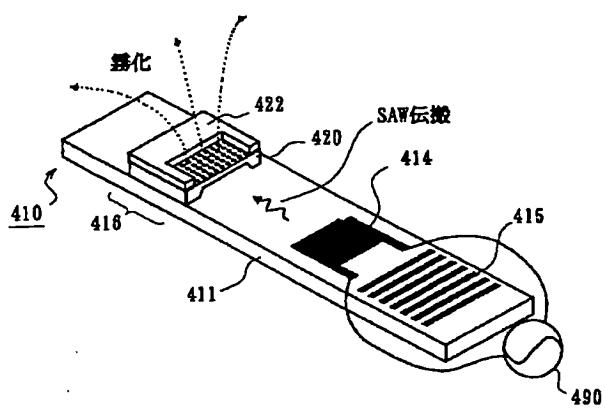
【図8】



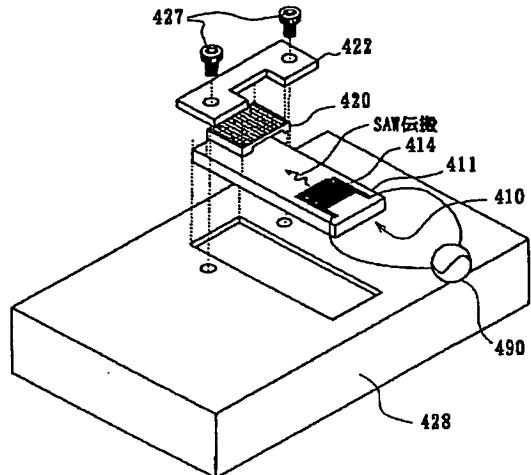
【図10】



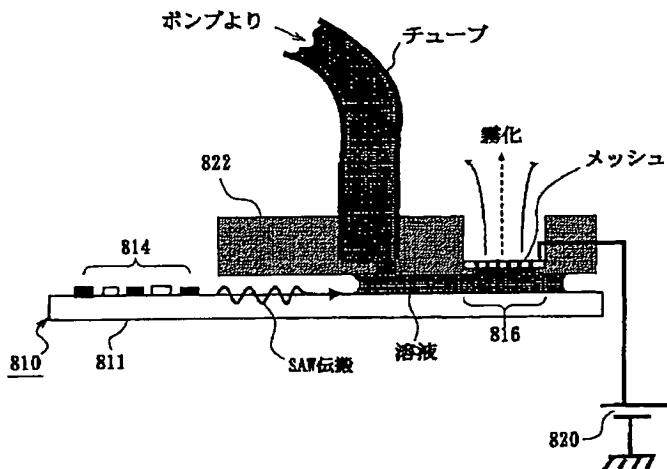
【図11】



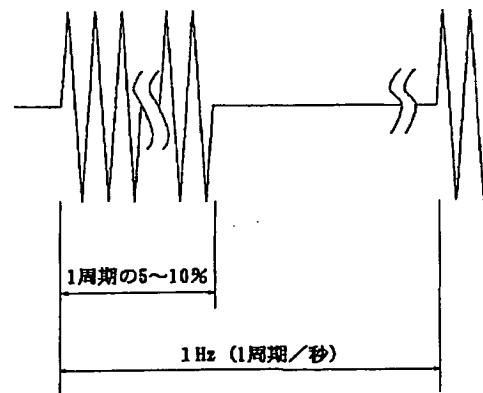
【図15】



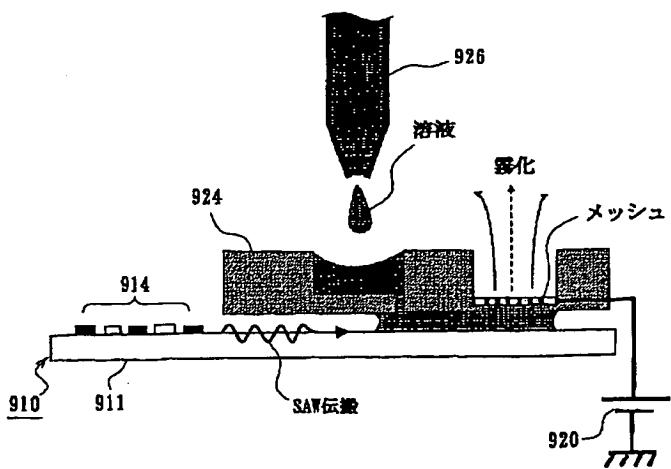
【図12】



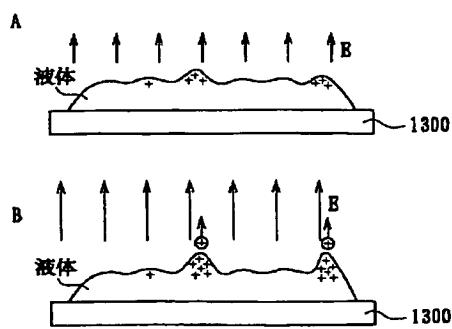
【図17】



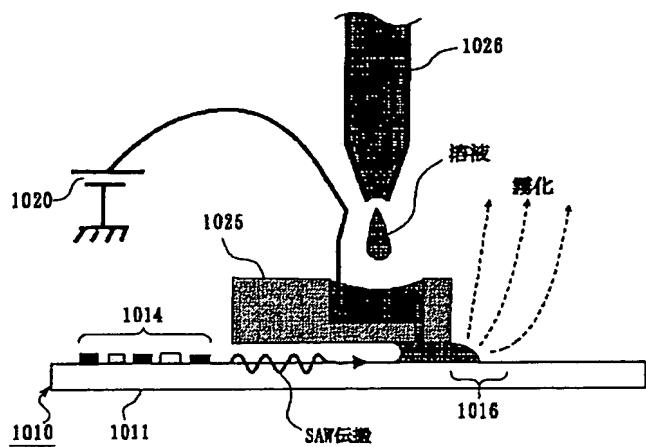
【図13】



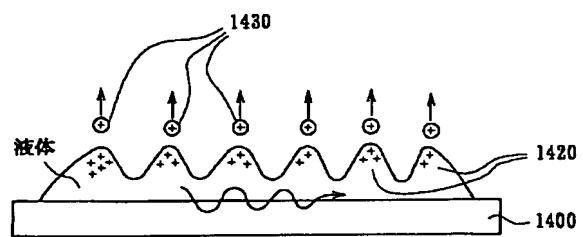
【図23】



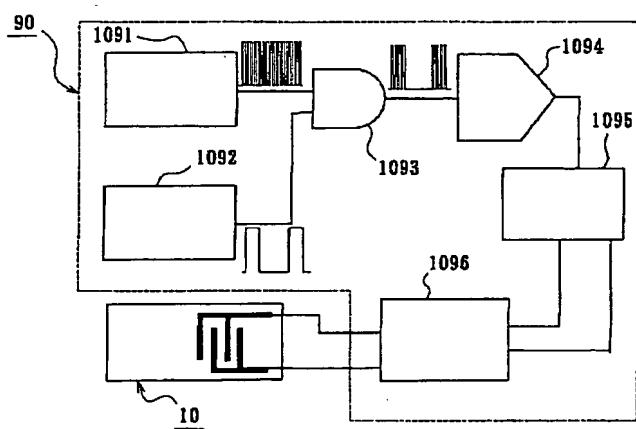
【図14】



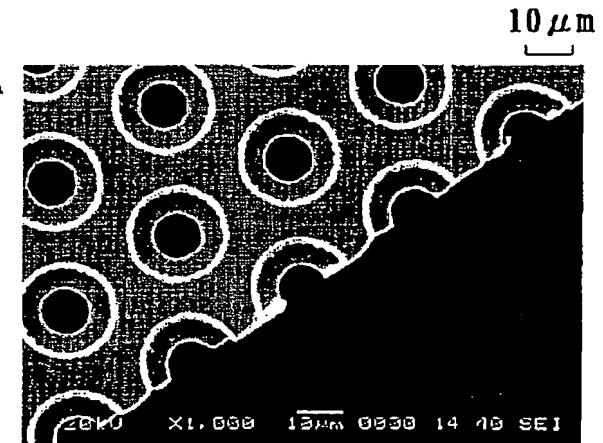
【図24】



【図16】

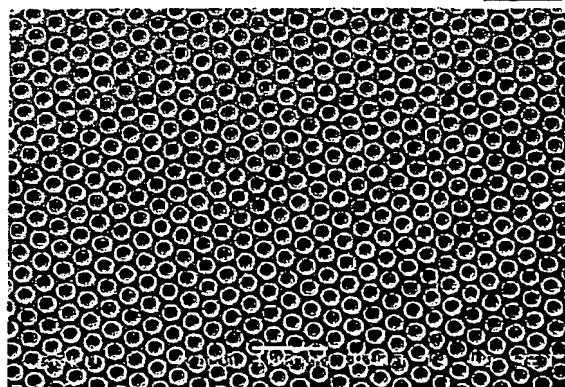


【図18】

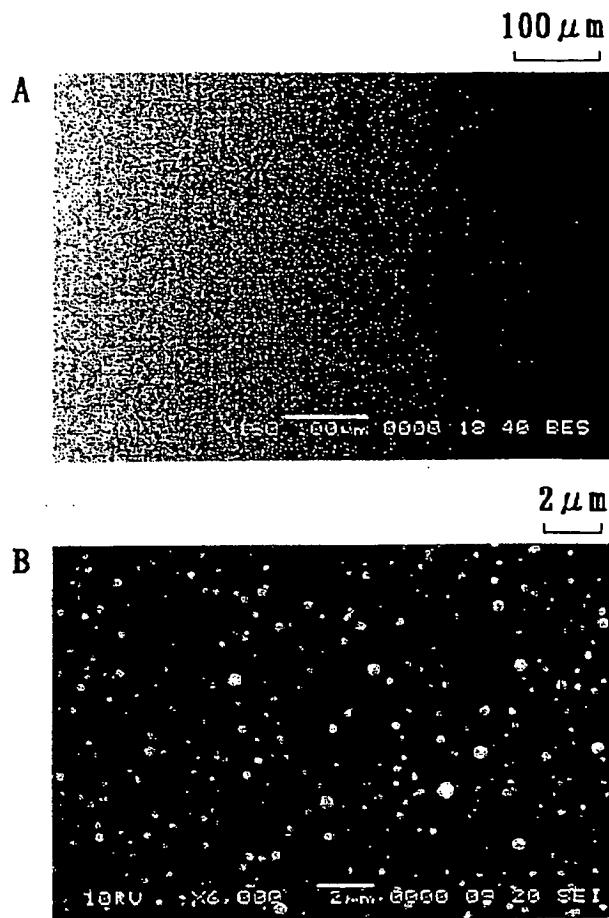


100 μm

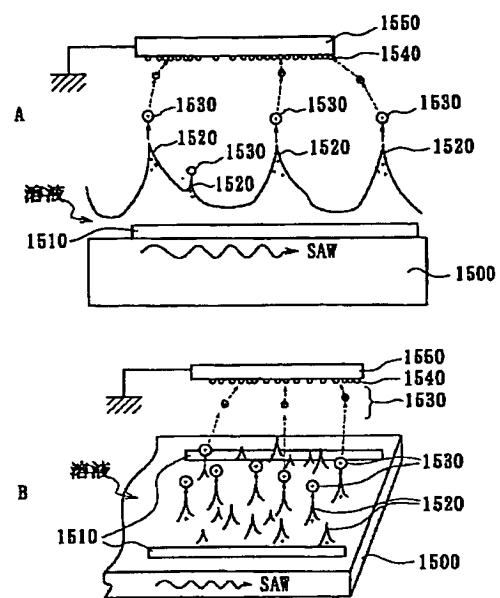
B



【図19】



【図25】

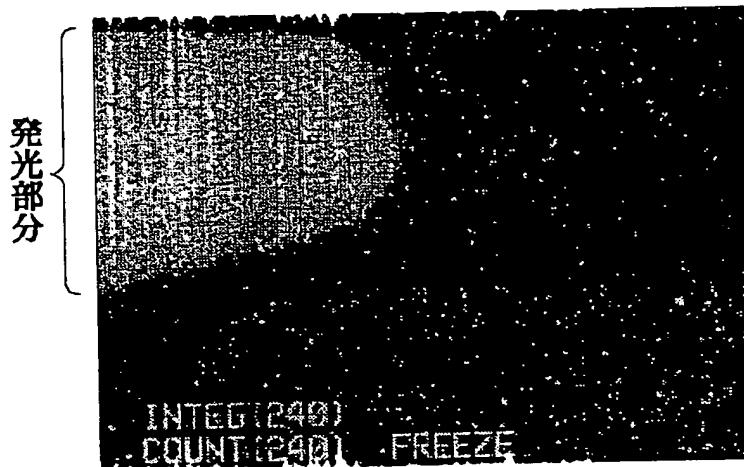


【図20】

A



B



【図21】



フロントページの続き

(72) 発明者 樋口 俊郎
神奈川県横浜市都筑区荏田東3-4-26
(72) 発明者 金 俊完
東京都新宿区住吉町4-1-503

(72) 発明者 井上 浩三
東京都渋谷区広尾1-11-5-1403 エ
ス・ティ・リサーチ株式会社内
F ターム(参考) 4D074 AA01 BB02 DD03 DD07 DD22
DD32
4F034 AA10 BA33 CA11 DA13
5D107 BB02 BB07 CC01 CC07 CC13

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.